

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-500806

第3部門第1区分

(43)公表日 平成7年(1995)1月26日

(51)Int.Cl.  
C 30 B  
29/58

識別記号  
7/00  
9151-4G  
8216-4G

F I

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 27 頁)

(21)出願番号 特願平5-507012  
(86) (22)出願日 平成4年(1992)10月6日  
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)4月11日  
(86)国際出願番号 PCT/US92/08296  
(87)国際公開番号 WO93/07311  
(87)国際公開日 平成5年(1993)4月15日  
(31)優先権主張番号 774,766  
(32)優先日 1991年10月9日  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 822,504  
(32)優先日 1992年1月17日  
(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 シエリング・コーポレーション  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07033,  
ケニルワース, ギャロッピング・ヒル・ロード 2000  
(72)発明者 ケニヨン, デヴィッド・ジェイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07960,  
モリスタウン, ログ・ロード 4  
(72)発明者 クッシュナー, ハロルド・ケイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07052,  
ウエスト・オレンジ, ベルグレード・テラス 27  
(74)代理人 弁理士 湯浅恭三 (外6名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 結晶形成装置及び自動化された結晶化装置

(57)【要約】

高分子を結晶化するための新規な結晶形成装置が提供され、該結晶形成装置は、処理操作を簡素化すると共に、自動化された液体処理装置に使用することができる。本結晶形成装置を使用する方法、並びに、本結晶形成装置を含む自動化された結晶化装置も提供される。これらの自動化された装置は、コンピュータ制御され、高分子を結晶化するための広範囲な条件をスクリーニングするのに適する。

SEARCHED  
SERIALIZED  
INDEXED  
FILED  
AVAILBLE COPY

## 請求の範囲

## 1. 結晶形成装置において、

(a) 複数のウエルを有するベースプレートであって、各々のウエルは、リザーバ溶液をその中に収容するようになされており、また、各々のウエルは、底部、並びに、該底部に接続される周方向の側壁部を有していてその中にチャンバを形成し、前記側壁部は、前記ウエルの上部開口を形成する上方の周壁部を有するベースプレートと、

(b) 前記絶縁のウエルを覆うための取り外し可能な单一のカバー手段であって、前記ウエルの上方の周壁部に着座して前記ウエルをシールし、従って、前記チャンバをシールする面を有する取り外し可能な单一のカバー手段とを備えることを特徴とする結晶形成装置。

2. 前項1の結晶形成装置において、前記上方の周壁部と前記取り外し可能な单一のカバー手段との間に設けられ、前記取り外し可能な单一のカバー手段の下面を前記各々のウエルにシールし、これにより、複数のシールされたチャンバを形成するシール手段を更に備えることを特徴とする結晶形成装置。

## 3. 高分子の結晶を形成するための方法において、

(a) ベースプレートに形成された複数のウエルの中にリザーバ溶液を分配する工程であって、各々のウエルは、底部、並びに、該底部に接続される周方向の側壁部を有していてその中にチャンバを形成し、前記各々の側壁部は、前記ウエルの上部開口を形成する上方の周壁部を有し、前記上部開口を介して前記リザーバ溶液が分配される、リザーバ溶液を分配する工程と、

(b) 前記リザーバ溶液が供給される前記ウエルに相当する单一のカバーの複数の位置に、高分子溶液を含む複数の液滴を形成する工程と、

(c) 前記液滴が、前記单一のカバーの前記位置と並ね同一の位置に前記液滴が留まるように前記单一のカバーを反転させる工程と、

(d) 前記反転された单一のカバーを前記上方の周壁部の上に置いて前記チャンバをシールし、前記各々の液滴をそれぞれのウエルのリザーバの上方で垂下した状態にして吊り下げる工程とを備えることを特徴とする方法。

4. 前項3の方法において、前記取り外し可能な单一のカバー手段の下面を前記各々のウエルにシールし、これにより、シールされた複数のチャンバを形成する工程を更に備えることを特徴とする方法。

## 5. 自動化された結晶化装置において、

(a) ベースプレートに形成された複数のウエルの中にリザーバ溶液を分配するための液滴分配手段であって、前記各々のウエルは、該ウエルの上部開口を忍容する上方の周壁部を有する側壁部によって形成され、前記上部開口を介して前記リザーバ溶液が分配されるようになれた液滴分配手段と、

(b) カバーの上方を向いた下部の複数の位置に高分子溶液を含む複数の液滴を付与するための液滴分配手段であって、前記複数の位置は、前記リザーバ溶液が供給される前記ウエルに対応するようになれた液滴分配手段と、

(c) 前記液滴が付与された後に前記カバーを反転させ、これにより、前記カバーの下面を下方に向けるための反転手段と、

(d) 前記反転したカバーを前記上方の周壁部の上に置き、これにより、前記カバーにより前記ウエルをシールし、前記液滴を対応するリザーバ溶液の上方で垂下した状態で吊り下げるようとする定位手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

## 6. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記液滴分配手段が、

(a) 前記ベースプレートを支持するためのサポートプラットフォーム手段と、  
(b) 前記ベースプレートの各々のウエルにリザーバ溶液を供給するためのピペット手段と、

(c) 前記ピペット手段と前記サポートプラットフォーム手段との間に相対的な運動を生じさせ、これにより、前記ピペット手段が、前記ウエルのいずれの上方にも選択的に位置することができるようとする駆動手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

## 7. 前項5又は6の自動化された結晶化装置において、前記反転手段が、

(a) 前記カバーを前記液滴分配手段の下方に支持するためのサポートプラットフォーム手段と、  
(b) 前記カバーの下面がその上に液滴を受けるように上方に向位置と液滴

が付与された後に前記カバーの下面が下方に向位置との間で前記サポートプラットフォーム手段を回転可能に支持するための回転支持手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

8. 前項5乃至7のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記定位手段は多間節型ロボットアーム手段を備え、該多間節型ロボットアーム手段は、前記ベースプレートを掴んで該ベースプレートを前記液滴分配手段へ及び該液滴分配手段から搬送すると共に、前記カバーを掴んで該カバーを前記反転手段へ及び該反転手段から搬送することを特徴とする自動化された結晶化装置。

9. 複数のウエルを有するベースプレートと、前記複数のウエルを覆うためのカバーとを有する結晶形成装置と共に使用される自動化された結晶化装置において、

(a) 前記複数の結晶形成装置を重複するためのチャンバ重複手段と、

(b) 前記チャンバ重複手段からの前記結晶形成装置を処理するための処理手段であって、

(i) 前記各々の結晶形成装置のベースプレートのウエルの中へ所定量の液体を分配するための液滴分配手段と、

(ii) 前記ウエルに相当する前記カバーの各々の位置に高分子溶液を含む液滴を分配し、前記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に、前記液滴が、前記各々のウエルの上方で前記カバーから垂下する状態で吊り下げられるようにする液滴分配手段とを具備する処理手段と、

(c) 前記結晶形成装置を掴んで該結晶形成装置を前記チャンバ重複手段と前記処理手段との間で搬送すると共に、前記各々の結晶形成装置のカバーを該結晶形成装置のベースプレートから分離したり該ベースプレートと組み合わせたりするための多間節型ロボットアーム手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

10. 前項9の自動化された結晶化装置において、前記液滴分配手段が、

(a) 前記ベースプレートを支持するためのサポートプラットフォーム手段と、

(b) 前記ベースプレートの各々のウエルにリザーバ溶液を供給するためのピペット手段と、

(c) 前記ピペット手段と前記サポートプラットフォーム手段との間に相対的

な運動を生じさせ、これにより、前記ピペット手段が、前記ウエルのいずれの上方にも選択的に位置することができるようとする駆動手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

11. 前項9又は10の自動化された結晶化装置において、前記カバーの下面が前記液滴を受けるために上方に向位置と液滴を受けた後に前記カバーの下面が下方に向位置との間で前記各々の結晶形成装置のカバーを回転させるための回転手段を備え、前記回転手段は、前記カバーを前記液滴分配手段の下方に支持するためのサポートプラットフォーム手段を含み、更に、前記カバーの下面がその上に液滴を受けるように上方に向位置と液滴が付与された後に前記カバーの下面が下方に向位置との間で前記サポートプラットフォーム手段を回転可能に支持するための回転支持手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

12. 前項9乃至11のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記液滴分配手段が、

(a) 液滴を前記カバーに供給するためのピペット手段と、

(b) 前記ピペット手段と前記カバーとの間に相対的な運動を与え、これにより、前記ピペット手段が、前記カバーの上方を向いた下部の上方の種々の箇所に選択的に位置することができるようとする駆動手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

13. 前項9乃至12のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記多間節型ロボットアーム手段が、

(a) 第1及び第2のグリップアームを真横し、前記ベースプレート及び前記カバーを掴むためのグリップ手段と、

(b) 前記グリップアームを互いに接近させたり離したりするためのグリップ調節手段を真横し、前記グリップアームを隔壁された関係に保持するためのリスト手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

14. 前項9乃至13のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記チャンバ重複手段から前記結晶形成装置を回収すると共に、前記結晶形成装置の処理が完了した後に、該結晶形成装置を前記チャンバ重複手段へ戻すためのトロリー手段を更に備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

15. 前記項9乃至14のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記チャンバ重複手段が、  
 (a) 处理すべき前記結晶形成装置のスタックを保持するための入力タワー手段と、  
 (b) 处理された結晶形成装置のスタックを保持するための出力タワー手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

16. 複数のウエルを有するベースプレートと、前記縦でのウエルを復すための取り外し可能なカバーとを具備し、前記各々のウエルはリザーバ液波を収容するようになされ、また、前記各々のウエルは、底部、及び、該底部に接続される扇方向の側壁部を有しててその中にチャンバを形成し、前記側壁部は、前記ウエルの上部開口を形成する上方の周縁部を有し、また、前記取り外し可能なカバーは、前記ウエルの前記上方の周縁部に着座して前記ウエルをシールし、從って、前記チャンバをシールする下面を有するようになされた結晶形成装置と共に使用される自動化された結晶化装置において、  
 (a) 前記複数の結晶形成装置を重複するためのチャンバ重複手段と、  
 (b) 前記チャンバ重複手段からの前記結晶形成装置を処理するための処理手段であつて、  
 (i) 前記各々の結晶形成装置のベースプレートの側壁部の上方の周縁部にシール材を供給するためのシール材分配手段と、  
 (ii) 前記各々の結晶形成装置のベースプレートのウエルの中へ所定量の液体を分配するための液体分配手段と、  
 (iii) 前記ウエルに相当する前記カバーの各々の位置に高分子液波を含む液波を分配し、前記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に、前記液波が、前記各々のウエルの上方で前記カバーから垂下する状態で吊り下げられるようにする液波分配手段と、  
 (iv) 前記カバーの下面が前記液波を受けるために上方に向く位置と、液波が前記下面に付与された後で且つ前記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に前記カバーの下面が下方に向く位置との間で前記各々の結晶形成装置のカバーを回転させるための回転手段とを具備する処理手段と、

## 明細書

## 結晶形成装置及び自動化された結晶化装置

## 発明の背景

本発明は一般に、結晶化チャンバに関し、より詳細には、ハンギングドロップ方法すなわち懸滴法における蒸気拡散によって結晶を形成するための装置、並びに、自動化された結晶化装置に関する。

高分子（例えば、タンパク質及び核酸）及びペプチドの過剰と液波は、所定のpH、温度及び沈降速度の条件下で、結晶を形成する。高分子の結晶は、生物工学一医学産業において多くの目的のために使用されている。例えば、結晶のエクス線回折から構造される高分子構造の三次元モデルを用い、医学的研究における新規な医薬の設計を行っている。他の例としては、生物工学的に説明される製品の製造プロセスにおいて、結晶化工程が利用されている。また、アセインスリンの如き結晶複合体を用いて医薬形態の制御された解放を行っている。

しかしながら、高分子の結晶化に対する正しい条件を見い出すことが必要である。これは、広範囲の条件をスクリーニングすることを必要とする。例えば、A. McphersonのPreparation and Analysis of Protein Crystals (John Wiley and Sons, New York, New Yorkページ82-127, 1982) を参照のこと。

高分子の結晶化のための条件を見い出すために種々のミクロ技術が現在使用されており、その例として、自由界面拡散方法 (F. R. Salemme, *Arch. Biochem. Biophys.*, pages 151 and 522, 1972を参照)、ハンギングドロップ又はシャッティングドロップ方法における蒸気拡散 (A. Mcpherson, Preparation and Analysis of Protein Crystals, John Wiley and Sons, New York, New York, pages 96-97, 1982を参照)、及び、液体透析 (K. Bailey, *Nature*,

(c) 前記結晶形成装置を備んで該結晶形成装置を前記チャンバ重複手段と前記処理手段との間で搬送すると共に、前記各々の結晶形成装置のカバーを該結晶形成装置のベースプレートから分解したり該ベースプレートと組み合せたりするための多関節型ロボットアーム手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

Pages 145 and 934, 1940を参照) が挙げられる。

現在使用されている方法の中で、蒸気拡散が、溶液から高分子の結晶を成長させるために最も一般的に使用される方法であり、また、結晶化のための条件をスクリーニングするために使用される最も一般的な技術は、ハンギングドロップ法における蒸気拡散である。これについては、R. H. Davis and D. M. SegelのMethods in Enzymology (Academic Press, New York, New York, Vol. 22, page 266, 1971) を参照のこと。蒸気拡散方法は、他の結晶化方法よりも利点を有しているが、その理由は、この方法が真的微結晶化技術であるからである。ハンギングドロップ法における蒸気拡散は、比較的少量の高分子又はペプチドを利用して広範囲な条件をスクリーニングすることができる。

タンパク質から結晶を形成するためには、蒸気拡散ハンギングドロップ法が周知である。高分子溶液を含む液波が、シールされたチャンバの中で垂下する。液波中の高分子溶液は、より高い濃度の沈降剤を含むリザーバと平衡する。時間経過と共に、より低い濃度の高分子溶液からより高い濃度のリザーバ溶液へ水蒸気が拡散し、液波中の高分子及び沈降剤の濃度をゆっくりと増大させる。

一例として、シールされた（気体及び蒸気不透過性）チャンバの中に、例えば、1 mlの10%の硫酸アンモニウムのリザーバを準備する。底面のカバーの内壁には、例えば、5%硫酸アンモニウムの10 μlタンパク質液波を準備する。液波とリザーバとの間の蒸気圧の差により、水は、平衡に達するまで液波から蒸発する。從って、液波は、例えば、10 μlから5 μlまで50%収縮する。液波中の高分子及び沈降剤の濃度がある濃度で増大する過程と状態において、結晶が形成する。

ハンギングドロップ実験における蒸気拡散は一般に、Linbro Flow Laboratories (McLean, Virginia; Linbro Tissue Culture Multiwell Plate/Cover, Catalog No. 76-033-05)、並びに、Becton Dickinson and Company (Lincoln Park, New Jersey:商品名FALCON 3047 MULTIWELL) によって

販売されているタイプの24ウエル組織培養プレートの中で行う。リザーバ液は、組織培養プレートの24の各々のウエルの中に入れる。次に、各々のウエルのリムすなわち周辺部に、例えば、Dow Corning Corporation (Midland, Michigan) によって販売される高真空グリースの如きシリコングリースを塗る。例えば、No. 2の厚み及び18mmの底径を有するマイクロカバーグラス又はカバースリップを、Pierce Chemical Company (Rockford, Illinois) によってサーファジル (SURFASIL) の商品名で販売されているシリコン化剤の如きシリコン化剤でシリコン化する。

均一な高分子、並びに、純和融融アンモニウム、ポリエチレングリコールボリマ、又は低分子アルゴールすなわち溶媒の如き沈降剤から成る濃縮された緩衝液を含む1-40μlの液滴をシリコン化された各々のカバーグラスに分配する。次に、組織培養プレートのグリースを塗ったウエルの上で反転させ、その上のシリコングリースによってシールする。一般には、液滴、及び、ウエルの中のリザーバ液の緩衝剤、塩類、高分子の濃度及び沈降剤の如き幾つかの要素が、蒸気圧、温度、湿度等と共に体系的に変化する。

カバーグラスを反転させると、各々の液滴は、対応するリザーバの上方又はこれに隣接するそれぞれのカバーグラスから垂下する。一般に、各実験は、4°C又は22°Cの培養条件の下で平衡するように放置され、他の時間間隔を用いることができるが、例えば、3日間、7日間、1ヶ月、3ヶ月及び6ヶ月の如き種々の時間間隔にわたりて結晶の成長を観察して監視する。

一般に、高品质の結晶を製造するための条件を見い出すまでは、数千回の実験を行う必要がある。蒸気拡散ハンギングドロップの実験の設定は、経験を積んだ技術者が行わなければならない非常に労働集約的なプロセスである。例えば、成分を吸引及び分配する多数の工程、グリース塗り及び研磨の多数の工程等を実験を設定する際に実行しなければならない。また、各々のウエルに対して、別個のカバースリップをそのウエルの上で手操作で反転させる必要がある。各工程の作業量及び複雑さにより、実験結果に広い変動が生ずることがある。更に、人員が拘束されることにより、結晶化を判定するためにスクリーニングされる条件の

範囲が制限される。

上述の理由から、幾つかの研究グループが、独自の自動化された結晶化装置を開発している。

ハンギングドロップ法に基づく第1のロボット式結晶化装置が、1987年以来、ICN Biomedicalsから商業的に入手可能となっている。この装置は、カラーモニタ、プリンタ、及びメニュー操作型のコンピュータプログラムを含むコンピュータ制御型のサンプル準備装置である。この装置は、24ウエルのマルチウエルプレートを用い、古典的なガラスマルチウエルプレートのハシビングドロップ設定で必要とされる吸引及び分配の全ての工程を実行する。この装置は、リザーバ液滴をウエルの中へ自動的に定量し、カバーグラス又はカバースリップの上へ液滴を自動的に定量する手段を備えている。しかしながら、この装置は、対応するウエルの上方でカバーグラスに分配された液滴を操作するために技術者が常時間要することを必要とする。換言すれば、技術者は依然として、シリコングリースを各々のウエルの周辺部に塗り、次に、各々のカバーグラスをそれぞれのウエルの上方で反転させる必要がある。勿論これは、時間がかかり且つ煩わしい作業である。

自動結晶化の第2の方法は、U. S. Naval Instituteの協力を得てLilly Research Laboratories (Indianapolis, Indiana) で開発され、「APOCALYPSIS」と呼ばれる完全に自動化された装置である。これについては、N. D. Jones et al. のAnnual Meeting of the American Crystallographic Association, 1987の27頁、並びに、K. B. Ward et al. のJ. Crystal Growth, 1988の90及び325頁を参照のこと。この装置は、Zymark CorporationからZYMATE「I」の商品名で販売されているロボット、並びに、Master Laboratoryの精定ステーションを利用している。また、上記装置は、CRYSTALPLATEの商品名でFlow Laboratoriesが販売している特殊な設計のプレートを使用している。上記プレートは、結晶化実験のための3×5列のウエルを有する。各々の結

晶化ウエルは、2つのカバーグラスと、充填すべき2つのオイル槽とを有する。下方の開口を包囲する方形状の下方のオイル槽と、上方の開口を包囲する方形状の上方のオイル槽が設けられ、上記上方のオイル槽は下方のオイル槽よりも大きい。下方のオイル槽の上に1つのカバーグラスを置いて下方の開口をシールし、また、上方のオイル槽の上に他のカバーグラスを置いて上方の開口をシールする。その結果、シールされたチャンバーが、上方及び下方のカバーグラスの間に形成される。リザーバは、オイル槽に隣接して形成され、上記シールされたチャンバーに気体連通する。

しかしながら、設定及び各ウエルのシールを行うためには種々の操作を必要とする。最初に各々の液滴にオイルを入れなければならない。次に、下方のカバースリップを下方のオイル槽の上に置き、下方の開口をシールする。次に、上方のカバースリップの上に液滴を付与する。上記カバースリップは、その後反転され、上方のオイル槽の上に置かれる。

この特殊な設計のプレートは、上述の古典的なカバーグラス-組織培養プレートの構造に比較して幾つかの利点を有する。最初に、プレートは、Zymarkのロボットの如き多間節型ロボットアームのフォークリフト・ハンドで容易に取り扱うことができる。液滴がリザーバを通じて見えない、すなわち、リザーバは、液滴の下にあるものではなく液滴に隣接しているので、プレートは優れた光学的な顕微鏡性を有している。また、プレートは、ハンギング（上方のカバーグラスから垂下する）、シッティング（下方のカバーグラスの上に載る）、又はサンドイッチ（下方のカバーグラスに接触する）の液滴を許容することができる。

しかしながら、上記プレートは多くの欠点を有している。第一に、取り扱いに複雑な多數のカバーグラスがある。また、プレートは、オイル槽を用いてカバーグラス-結晶化チャンバーの色々のウエルをシールしているので、液滴中のオイルの高さを適正にするために追加の時間を要する。換言すれば、オイルの高さは、カバーグラスのシールを確実にするためのメニスカスを得るために厳密なものでなければならない。例えば、オイルの高さが低すぎる場合には、シールが行われない。反対に、オイルの高さが高すぎる場合には、上方のオイル槽からのオイルが、リザーバ及び又は下方のオイル槽に入り、下方のオイル槽からのオイルはリザ

バに入ることになる。更に、上記プレートは、相当する古典的なカバーグラス-マルチウエルプレートの実験に比較して、比較的遅い平衡速度を有する。最後に、上記プレートの中での高分子の結晶化の条件は、通常のハンギングドロップ実験とはかなり異なることが判明している。

自動結晶化の第3の方法は、Biomatikの自動液体処理装置を用いて、Crystech Corporationが開発している。これについては、Morris et al. のBiotechniques, Vol. 7, No. 5, 1989を参照のこと。この方法を用いる場合には、特殊な設計のプレートが開発され、この自動化装置で使用するためにMD/24の名称で販売されている。このプレートは24のウエルを備え、各々のウエルは、液滴を立てるための中央ポストすなわちティーを有し、また、各々のウエルは、上記中央ポストよりも若干低いレベルにあるが該中央ポストと気体連通するリザーバによって包囲されている。シールされたチャンバーを準備するために、Corning Glass Co. の透明なマイラ (mylar) フィルムがプレートの上にシールされている。従って、実験を設定するためにカバーグラスを操作する必要は全くない。液滴は、中央ティーに直接分配され、その後マイラフレームでシールされる。

MD/24プレートには幾つかの欠点がある。第一に、マイラフィルムは光学的な性質が乏しい。また、実験を観察するためには、マイラフィルムを剥がさなければならない。これは、進行中の蒸気平衡プロセスを阻害する。また、幾つかの顕微鏡観察の後には、マイラフレームは最早、他のウエルにおいて良好なシールを保持することができない。これらの問題は、MD/24チャンバーを日常的なスクリーニングに広く使用することを阻止している。

また、種々の米国特許は、種々の結晶化プレート構造又は同様のものを教示及び又は開示している。

例えば、米国特許第3,107,204号 (Brown et al.) は微生物工学的検査方法及びそのための構造を開示している。この米国特許は、複数のウエルを有するトレイと、該トレイ用のカバーとを開示している。カバーは、外周部の周囲でトレイにシールされ、重要なことは、ウエルの内側に緊密に嵌合してウエルを個々にシールする突出部を含むことである。ウエルの気体シールが

あることは示していない。また、カバーとトレイとの間にはスナップ式の又は緊密に接続するシールが設けられ、該シールは、高分子結晶を形成するための高気圧散ハンギングドロップ法に適用して使用することを困難にするであろう。

米国特許第3, 165, 450号(Scheidle)は、找い皿によって形成される雄性培養装置を開示しており、上記找い皿は、該皿を4分割する隔壁を有している。上記隔壁は、皿の外壁よりも低い高さを有する。従って、カバーが皿にシールされた場合でも、上記隔壁によって形成されたチャンバは互いに自由に気体通連する。従って、この装置は、結晶化チャンバの個々のシールされたチャンバを形成するために使用することはできない。上記装置と同様でまた同様の欠点を有する米国特許第3, 055, 808号(Henderson)も参照されたい。

米国特許第2, 561, 339号(Chedick)は同様の構成を開示しており、各ウエルが相互に自由に通連することは明らかである。米国特許第4, 822, 741号(Banes)も参照されたい。

米国特許第4, 770, 856号(Ulrichmann et al.)は、トレイが複数のウエルを有する構造を開示している。このトレイはわちプレートは、カバーが着座する周辺の側部を有している。従って、この構造は、Bellon-Dickinson and Co. のFALCON 3047 MUL TIWELLと同様の組織培養クラスクを開示している。ウエルの上端は、上方のプラットフォームの上方へ伸長しているが、蓋すなわちカバーはベースの上に支持されており、従って、蓋の下面は、ウエルの壁よりも垂直方向において上方にあり且つ上記隔壁から隔離され、小さなギャップすなわち隙間を残す。

米国特許第4, 012, 288号(Lyman et al.)は、Bellon-Dickinson and Co. のFALCON 3047 MUL TIWELLと同様の組織培養クラスクを開示している。ウエルの上端は、上方のプラットフォームの上方へ伸長しているが、蓋すなわちカバーはベースの上に支持されており、従って、蓋の下面は、ウエルの壁よりも垂直方向において上方にあり且つ上記隔壁から隔離され、小さなギャップすなわち隙間を残す。

米国特許第4, 599, 314号(Shami)は、多容器標本トレイを開示しており、該トレイは、容器のカバーに取り外し可能な接着する蓋を備えている。

しかしながら、上記カバーは、各容器に対して独立した別個のものである。すなわち、蓋のウエルに共通のカバーは設けられていない。

米国特許第4, 589, 315号(Terasaki et al.)は、トレイにマルチウエルが形成されている最小液滴テスト装置を開示している。そのカバーは、ウエルの中へ突出する種々のロッドを有している。しかしながら、上記ロッドはシール作用を行わず、ウエルの内容物を光学的に良く観察するためにだけ使用される。また、上記ウエルは互いに気体通連する。

米国特許第4, 289, 821号(Youssef)は、長時間培養型の微生物的な装置を開示している。しかしながら、單一のチャンバを有する單一の皿が設けられるだけである。

また、種々の特許が、関連する自動化された装置を教示している。

例えば、米国特許第4, 755, 363号(Fujita et al.)は、自動化されたバイオポリマ結晶形成装置を開示しており、該装置は、種々の高気圧散方法によってバイオポリマの単一結晶を形成することができる。この装置は、別個のリザーバからの液滴の供給を制御し、また、温度も制御する。上記特許は、ガラスカバーのスリップを用いる開口のハンギングドロップ法散方法を確立しているが、その開口は当該特許明細書のバックグラウンドの部分でだけ行われており、当該特許明細書の残りの部分はそれとは非常に異なる。

米国特許第4, 878, 505号(Kertz)は、有機物材料のマイクロプロパゲーション(micropropagation)及び培養を行うための自動化された装置を開示している。複数の細胞を収容する外皮ロールが、媒体充填装置を越えて搬送され、該装置において、適正に混合された成分及び割合を有する成長媒体が各細胞に注入される。次に、バーコード手段が、各細胞の外側にバーコードを添付する。次のステーションが定査すなわちスキャンを行い、成長媒体の活性量を確認し、圧力下で細胞を加熱して微生物を殺し殺滅し、サンプルを冷却及び貯蔵し、組織の処理を行う。しかしながら、この装置は、自動化されたアセンブリを記載しているが、自動化された結晶化装置とは非常に異なる。

米国特許第4, 751, 186号(Baisch et al.)は、サンプル分析を行うプロセス、並びに、該プロセスを実行するためのラックを開示して

#### ースプレートと、

(b) 上記ホルダのウエルを復うための取り外し可能な單一のカバー手段であって、上記ウエルの上方の周縁部に着座して上記ウエルをシールし、従って、上記チャンバをシールする下面を有する取り外し可能な單一のカバー手段とを備えることを特徴とする結晶形成装置を提供する。

一実施例においては、本発明の結晶形成装置は、上記上方の周縁部と上記取り外し可能な單一のカバー手段との間に設けられ、上記取り外し可能な單一のカバー手段の下面を上記各々のウエルにシールし、これにより、複数のシールされたチャンバを形成するシール手段を更に備える。

本発明は更に、

(a) ベースプレートに形成された複数のウエルの中にリザーバ液滴を分配する工程であって、各々のウエルは、底部、並びに、該底部に接続される周方向の側壁部を有していてその中にチャンバを形成し、上記各々の側壁部は、上記ウエルの上部開口を形成する上方の周縁部を有し、上記上部開口を介して上記リザーバ液滴が分配される、リザーバ液滴を分配する工程と。

(b) 上記リザーバ液滴が供給される上記ウエルに相当する單一のカバーの複数の位置に、高分子液滴を含む複数の液滴を形成する工程と、

(c) 上記液滴が、上記單一のカバーの上記位置と同ね同一の位置に上記液滴が留まるように上記單一のカバーを反転させる工程と、

(d) 上記反転された單一のカバーを上記上方の周縁部の上に置いて上記チャンバをシールし、上記各々の液滴をそれぞれのウエルのリザーバの上方で垂下した状態にして吊り下げる工程とを備えることを特徴とする高分子の結晶を形成するための方法を提供する。

一実施例においては、上記方法は、上記取り外し可能な單一のカバー手段の下面を上記各々のウエルにシールし、これにより、シールされた複数のチャンバを形成する工程を更に備える。

リザーバ液滴をその中に有する各々のウエルの上方の周縁部には、反転した單一のカバーをその上に置く前に、シリコンシールのグリースを塗布するのが好ましい。

#### 発明の摘要

本発明は、従来技術の問題を解消する結晶形成装置、方法、並びに、自動化された結晶化装置を提供する。

より詳細には、本発明は、

(a) 複数のウエルを有するベースプレートであって、各々のウエルは、リザーバ液滴をその中に収容するようになされており、また、各々のウエルは、底部、並びに、該底部に接続される周方向の側壁部を有していてその中にチャンバを形成し、上記側壁部は、上記ウエルの上部開口を形成する上方の周縁部を有するべ

## 特表平7-500806 (5)

本発明は更に、

(a) ベースプレートに形成された複数のウエルの中にリザーバ液槽を分配するための液体分配手段であって、上記各々のウエルは、該ウエルの上部開口を形成する上方の隔壁部を有する隔壁部によって形成され、上記上部開口を介して上記リザーバ液槽が分配されるようになされた液体分配手段と、

(b) カバーの上方を向いた下面の複数の位置に高分子溶液を含む複数の液槽を付与するための液滴分配手段であって、上記複数の位置は、上記リザーバ液槽が供給される上記ウエルに対応するようになれた液滴分配手段と、

(c) 上記液槽が付与された後に上記カバーを反転させ、これにより、上記カバーの下面を下方に向けるための反転手段と、

(d) 上記反転したカバーを上記上方の周縁部の上に置き、これにより、上記カバーにより上記ウエルをシールし、上記液槽を対応するリザーバ液槽の上方で垂下した状態で吊り下げるようする定位手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置を提供する。

一実施例においては、上記自動化された結晶化装置の上記液体分配手段は、

(a) 上記ベースプレートを支持するためのサポートプラットフォーム手段と、  
(b) 上記ベースプレートの各々のウエルにリザーバ液槽を供給するためのピベット手段と、

(c) 上記ピベット手段と上記サポートプラットフォーム手段との間に相対的な運動を生じさせ、これにより、上記ピベット手段が、上記ウエルのいずれの上方にも選択的に位置することができるようする駆動手段とを備える。

他の実施例は、前記ウエルに液体が供給された後に、前記サポートプラットフォーム手段を振動させて各々のウエルの中の液体を混合するための湍流手段を備える。

更に別の実施例においては、上記皮転手段は、

(a) 上記カバーを上記液滴分配手段の下方に支持するためのサポートプラットフォーム手段と、  
(b) 上記カバーの下面がその上に液滴を受けるように上方を向く位置と液滴が付与された後に上記カバーの下面が下方を向く位置との間で上記サポートプラッ

(b) 上記ベースプレートの各々のウエルにリザーバ液槽を供給するためのピベット手段と、

(c) 上記ピベット手段と上記サポートプラットフォーム手段との間に相対的な運動を生じさせ、これにより、上記ピベット手段が、上記ウエルのいずれの上方にも選択的に位置することができるようする駆動手段とを備える。

他の実施例は更に、液体が前記ウエルに供給された後に、前記サポートプラットフォーム手段を振動させて各々のウエルの中の液体を混合するための湍流手段を備える。

更に別の実施例は、上記カバーの下面が上記液滴を受けるために上方を向く位置と、液滴を受けた後に上記カバーの下面が下方を向く位置との間で上記各々の結晶形成装置のカバーを回転させるための回転手段を備え、上記回転手段は、上記カバーを上記液滴分配手段の下方に支持するためのサポートプラットフォーム手段を含み、更に、上記カバーの下面がその上に液滴を受けるように上方を向く位置と液滴が付与された後に上記カバーの下面が下方を向く位置との間で上記サポートプラットフォーム手段を回転可能に支持するための回転支持手段とを備える。

更に別の実施例においては、上記液滴分配手段は、

(a) 液滴を上記カバーに供給するためのピベット手段と、  
(b) 上記ピベット手段と上記カバーとの間に相対的な運動を与える、これにより、上記ピベット手段が、上記カバーの上方を向いた下面の上方の種々の箇所に選択的に位置することができるようする駆動手段とを備える。

また更に別の実施例においては、上記多間節型ロボットアーム手段は、

(a) 第1及び第2のグリップアームを具備し、上記ベースプレート及び上記カバーを握むためのグリップ手段と、

(b) 上記グリップアームを互いに接近させたり離したりするためのグリップ調節手段を具備し、上記グリップアームを隔壁された開區に保持するためのリスト手段とを備える。

別の実施例は更に、上記カバーを対応するベースプレートと組み合わせる前に、上記各々の結晶形成装置のベースプレートの隔壁部の上方の周縁部にシール材を

トフォーム手段を回転可能に支持するための回転支持手段とを備える。

また別の実施例においては、上記定置手段は多間節型ロボットアーム手段を備え、該多間節型ロボットアーム手段は、上記ベースプレートを倒んで該ベースプレートを上記液体分配手段へ及び該液体分配手段から搬送すると共に、上記カバーを組んで該カバーを上記反転手段へ及び該反転手段から搬送する。

更に別の実施例は、上記反転したカバーを上記上方の周縁部に置く前に、上記各々の結晶形成装置のベースプレートの隔壁部の上方の周縁部にシール材を付与するためのシール材ディスペンサーを備える。

また別の実施例は、上記複数の結晶形成装置を積み重ねるためのチャンバ重積手段を備える。

本発明は更に、複数のウエルを有するベースプレートと、上記複数のウエルを積うためのカバーとを有する結晶形成装置と共に使用される自動化された結晶化装置であって、

(a) 上記複数の結晶形成装置を蓄積するためのチャンバ重積手段と、

(b) 上記チャンバ重積手段からの上記結晶形成装置を処理するための処理手段であって、

(c) 上記各々の結晶形成装置のベースプレートのウエルの中へ所定量の液体を分配するための液体分配手段と、

(d) 上記ウエルに相当する上記カバーの各々の位置に高分子溶液を含む液滴を分配し、上記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に、上記液滴が、上記各々のウエルの上方で上記カバーから垂下する状態で吊り下げられるようする液滴分配手段とを備える。

(e) 上記結晶形成装置を倒んで該結晶形成装置を上記チャンバ重積手段と上記処理手段との間に搬送すると共に、上記各々の結晶形成装置のカバーを該結晶形成装置のベースプレートから分解したり該ベースプレートと組み合わせたりするための多間節型ロボットアーム手段とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置を提供する。

一実施例においては、上記液体分配手段は、

(a) 上記ベースプレートを支持するためのサポートプラットフォーム手段と、

付与するシール材分配手段を備える。

更に別の実施例は、上記チャンバ重積手段から上記結晶形成装置を回収すると共に、上記結晶形成装置の処理が完了した後に、該結晶形成装置を上記チャンバ重積手段へ戻すためのトロリー手段を備える。

更に別の実施例においては、上記チャンバ重積手段は、

(a) 処理すべき上記結晶形成装置のスタックを保持するための入力タワー手段と、

(b) 処理された結晶形成装置のスタックを保持するための出力タワー手段とを備える。

本発明は更に、複数のウエルを有するベースプレートと、上記結晶のウエルを積うための取り外し可能なカバーとを具備し、上記各々のウエルにリザーバ液槽を容容するようになされ、また、上記各々のウエルは、底部、及び、該底部に接続される周方向の隔壁部を有していてその中にチャンバを形成し、上記隔壁部は、上記ウエルの上部開口を形成する上方の周縁部を有し、また、上記取り外し可能なカバーは、上記ウエルの上記上方の周縁部に着脱して上記ウエルをシールし、逆って、上記チャンバをシールする下面を有するようになされた結晶形成装置と共に使用される自動化された結晶化装置を提供し、該自動化された結晶化装置は、

(e) 上記複数の結晶形成装置を蓄積するためのチャンバ重積手段と、

(f) 上記チャンバ重積手段からの上記結晶形成装置を処理するための処理手段であって、

(g) 上記各々の結晶形成装置のベースプレートの隔壁部の上方の周縁部にシール材を供給するためのシール材分配手段と、

(h) 上記各々の結晶形成装置のベースプレートのウエルの中へ所定量の液体を分配するための液体分配手段と、

(i) 上記ウエルに相当する上記カバーの各々の位置に高分子溶液を含む液滴を分配し、上記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に、上記液滴が、上記各々のウエルの上方で上記カバーから垂下する状態で吊り下げられるようする液滴分配手段と、

(j) 上記カバーの下面が上記液滴を受けるために上方を向く位置と、液滴

が上記下面に付与された後で且つ上記カバーが対応するベースプレートと組み立てられた時に上記カバーの下面が下方を向く位置との間で上記各々の結晶形成装置のカバーを回転させるための回転手段とを異構する処理手段と、

(c) 上記結晶形成装置を抱んで該結晶形成装置を上記チャンバ重積手段と上記処理手段との間に搬送すると共に、上記各々の結晶形成装置のカバーを該結晶形成装置のベースプレートから分解したり該ベースプレートと組み合せたりするための多関節型ロボットアーム手段とを備える。

#### 図面の簡単な説明

本発明は、以下の本発明の説明及び添付の図面を参照することにより、より容易に理解することができるが、図面において、

図1は、本発明と共に使用することのできる高分子結晶形成装置を分解し且つ一部を破線で示す側方立面図であり、

図2は、図1の結晶形成装置のベースプレートを線2-2から見て示す平面図であり、

図3は、図1の結晶形成装置の单一のカバーを線3-3から見て示す底面図であり、

図4は、図1の結晶形成装置のベースプレートを線4-4に沿って示す断面図であり、

図5は、図1の結晶形成装置のカバーを線5-5に沿って示す断面図であり、

図6は、組み立てられ且つ蒸気拡散ハンギングドロップ方法で使用される図1の結晶形成装置の部分断面図であり、

図7は、組み立てられ且つシリコンシールと共に蒸気拡散ハンギングドロップ方法で使用される図1の結晶形成装置の部分断面図であり、

図8は、本発明の自動化された結晶化装置の斜視図であり、

図8Aは、図8の自動化された結晶化装置の一部の前方面図であり、

図9は、図8の自動化された結晶化装置のチャンバ重積及び排出ステーションを一部破線で示す平面図であり、

図10は、図9のチャンバ重積及び排出ステーションを線10-10に沿って示す断面図であり、

図11は、図9のチャンバ重積及び排出ステーションを線11-11に沿って示す断面図であり、

図11Aは、図9のチャンバ重積及び排出ステーションのエレベータ手段の一部を線11A-11Aに沿って示す断面図であり、

図12は、図9のチャンバ重積及び排出ステーションの一部の斜視図であり、図13は、本発明の多関節型ロボットアーム・アセンブリのグリッパの平面図であり、

図14は、図13のグリッパの側方立面図であり、

図15は、図13のグリッパが90°回転した状態を示す前方立面図であり、図16は、本発明のシール材分配ステーションの斜視図であり、

図17は、本発明の回転ステーションの斜視図であり、

図18は、図17の回転ステーションの平面図であり、

図19は、図17の回転ステーションの一部の側方立面図であり、

図20は、本発明のチャンバ液体分配及び循環ステーションの斜視図であり、図21は、図20のチャンバ液体分配及び循流ステーションの平面図であり、図22は、図20のチャンバ液体分配及び循流ステーションの側方立面図であり、

図23は、本発明のカバー荷積ステーションの平面図であり、

図24は、図23のカバー荷積ステーションの側方立面図であり、

図25は、本発明の液体処理ステーションの一部の斜視図であり、

図26は、図25の液体処理ステーションの要素を概略的に示すブロックダイアグラムであり、

図27は、本発明のタンパク質溶出貯蔵ラックの平面図であり、

図28は、図27のタンパク質溶出貯蔵ラックの側方立面図であり、

図29は、本発明の組み立てステーションの平面図であり、

図30は、図29の組み立てステーションの側方立面図であり、

図31A乃至図31Dは、コンピュータ制御される本発明の作動ステップを示すフローチャートである。

#### 発明の説明

本発明の結晶形成装置10が図1乃至図7に示されている。本装置は、ベースプレート12と、該ベースプレート用の取り外し可能な单一のカバー14とを備えている。

ベースプレート12は複数のウエル16を備えており、各々のウエル16は、次降剤を含むリザーバ溶接18を収容するようになされている。24のそのようなウエル16が図示されているが、本発明はそのような数に限定されるものではなく、その数を変えることができる。各々のウエル16は、底壁部20と、円筒形の側壁部22とを有しており、該側壁部22の下端部は、底壁部20に接続されてコップ状の結晶化チャンバ24を形成している。各チャンバ24の一部にだけリザーバ溶液18が充填される。各側壁部22の円形の上縁部すなわちリム26は開放され、それぞれのウエル16の上方開口28を形成している。

ウエル16の底壁部20は、隣接する底壁部20の間にだけ伸長する底部接続壁30によって互いに接続され、一方、側壁部22の上方部は、側壁部22の周囲にのみ伸長する頂部接続壁32によって互いに接続されている。ウエル16は、頂部接続壁32よりも高い位置まで伸長している。換言すれば、円形の上縁部26は頂部接続壁32よりも高く、それぞれ同一の平面に位置している。この構成は、後に詳細に説明するように、单一のカバーが円形の上縁部26に直接着座して各チャンバ24をシールし、従って、個々にシールされた複数の結晶化チャンバをもたらすことができるようにするために重要である。最後に、隣接する側壁部22は、それぞれの高さの下から約3分の2の長さに沿って、接続壁34によつて互いに接続されている。

また、周囲に段部を有する側部支持壁36が、頂部接続壁32の周縁部に接続され、底部接続壁30の底部よりも下方の位置まで伸長している。このようにすると、支持壁36の下端部が、結晶形成装置10を平坦な面上に支持する。

ベースプレート12は、ファルコン3047マルチウェル(FALCON 3047 MULTIWELL)プレートを形成するために使用されるタイプの組織培養処理されたポリスチレン材料の如き堅固なプラスチック材料から形成するのが好ましい。使用する材料は、メチルベンタシジオール、有機酸及びアルコ

ルの如き化学薬品に対して耐性を有する必要があり、また、pH3-10の溶液の中で長期間安定である必要がある。使い捨て可能なマルチウェル・プレートに使用されるポリスチレンは廉価であり、多組織培養評価の分野で広く使用されている実験室用の材料である。この材料はその特質上、良好な光学的な性質を有しており、結晶化のためのスクリーニング条件に使用される薬品に対して化学的な耐性を有することが証明されている。

底壁部20及び側壁部22は、カバープレート38から垂下する液滴を顕微鏡等によって観察するために、透明又は半透明であることが重要である。しかしながら、底部接続壁30及び頂部接続壁32は、ウエル16をより明確に識別するために、半透明又は不透明にできることがある。

取り外し可能な单一のカバー14は、透明で平坦なカバープレート38と、該平坦なカバープレート38の周囲に延在する周縁リップ40とを備えている。周縁リップ40は、側部支持壁36の上部の周囲に嵌合するような寸法を有している。しかしながら、図6に示すように、周縁リップ40の高さは十分に小さく、これにより、その下端部がカバー14をベースプレート12上に支持するではなく、後に詳述するように、カバー14は、円形の上縁部26に着座する平坦なカバープレート38によってのみベースプレート12上に支持される。

必ずしも必要ではないが、カバープレート38の下端すなわち内面42は、複数の円形のビード44を有している。各々のビード44は、ウエル16の円形の上縁部26の直径よりも大きな直徑を有しており、カバー14がベースプレート12の上に置かれた時に、上記上縁部の周囲に延在する。以下の説明から明らかになるように、円形のビード44の1つの機能は、高分子溶液を含む底層のためのテンプレートとして機能することである。この設計上の改善は、手動操作の結晶化スクリーニングを大幅に簡略化する。そのようなビード44は、上述のFALCON 3047 MULTIWELLプレートに形成されているタイプである。

カバー14全体は、ベースプレートと同じ透明なポリスチレン材料から形成されるのが好ましい。平坦なカバープレート38の内面42は、その上に良好な液滴形成が行われるようにするために、シリコン化されるのが好ましい。良好な液

## 特表平7-500806 (B)

液形成を確実に行うために、シリコン化剤を塗布し、時間経過と共に高分子液滴がカバー14上に広がるのを防止する。カバーブレート38のポリスチレン表面を前処理するために、ヘキサンに溶解させたサーファジル(SURFASIL)シリコン化剤の溶液を用いると、ポリスチレンのカバー14に均一なシリコン膜を効果的に付与できることが判明した。シリコン化されたカバー14は、通常のシリコン化されたカバーグラスから垂れ下がる液滴と同等の高分子被膜の形成を可能とした。

図6に示すように、カバーブレート38を円形の上縁部26に直接接着させただけでシール作用を行わせることができると、図7に示すように、カバー14を上記上縁部の上に置く前に、シリコン又は他のグリースシール46を円形の上縁部26に塗布するのが好ましい。このようにすると、カバー14をベースブレート12の上に置いた時に、シリコンシール46がチャンパ24を確実に気密シールし、円形の上縁部26及び円形のピード44と協働してそのような気密シールを確実に行う。ベースブレート12のウエル16の24の円形の上縁部26の周囲とカバー14の接触領域のどのような凹凸も、グリース46をシール材として用いることにより覆うことができる。

結晶形成装置10に種々の変更を加えることができることは明らかであろう。例えば、ウエル16は円筒形の形状を有するように図示されているが、矩形の断面形状の如き他の適宜な形状とすることができる。他の変更例としては、シリコンシール46の代わりにガスケットを用いて各チャンパの気密シールを行うことができる。

従って、本発明を用いると、処理工程が極めて容易な簡単な手順により、理想的な結晶化形成のためのスクリーニングを効率的に行うことができる。

本発明を用いた場合には、好ましくはビペット装置を用いて、最初にウエル16をリザーバ液滴18で部分的に充填する。次に、手動操作又は好ましくは自動化されたプロセスによって、シリコングリースのシール46をウエル16の円形の上縁部に塗布する。次に、平坦なカバーブレート38の内面42に円形のピード44によって形成された各領域に高分子液滴を含む液滴48を置く。次に、カバー14を反転させて円形の上縁部26の上に置く。シリコンシール46により

チャンパ24はシールされる。この時点において、各々の液滴48は、それぞれのリザーバ液滴18の上方において墨下した状態で垂れ下がる。各液滴48中の高分子溶液は、より高い濃度の沈殿剤を含むそれぞのリザーバ液滴18と平衡する。時間経過と共に、水蒸気が、液滴48のより低い濃度の高分子溶液からより高い濃度のリザーバ液滴18へ拡散し、各々の液滴48の中の高分子及び沈殿剤の濃度がゆっくりと増大する。

結晶形成装置10を用いた実際の実験では、カバーブレート38をシリコン化した後に、良好な液滴形成が観察された。そのような実際の実験においては、結晶形成装置10は、鷲卵ホワイトリソチームを結晶化させる条件での墨下液滴(ハンギング・ドロップ)実験における通常のカバーグラス/マルチウェル・ブレートと平行に実験してテストした。結晶形成装置10は、通常の方法と同様の結果をもたらすことが判明した。形成された結晶のサイズ及び品質は同等なものであった。また、通常の実験と同じ平衡時間の間に結晶が現れた。

実験は以下のように進めた。ヘキサン中のサーファジル(SURFASIL)シリコン化剤の5%溶液(v/v)をカバーブレート38の内面42に塗布して乾燥させた。長繊維を含まない柔らかいペーパタオルで内面42を磨き、該内面をFISHER BRANDの商品名で販売されているプレシジョンダスター(pr ecision duster)の如きプレシジョンダスターで吹き付け清掃し、該内面の汚れ又は塵を拭取り除いた。

次に、バーシー(M. Pursey et al.)のJCB261(1985年)の6524乃至6528ページに記載される、液滴分散ハンギングドロップ法を用いて鷲卵ホワイトリソチームを結晶化させるための手順を実行した。pH 4.0の0.01M酢酸ナトリウム及び4%の塩化ナトリウム中の2.0mg/mlの鷲卵ホワイトリソチームの液滴を使用した。鷲卵ホワイトリソチームは、【ズーリー州セントルイスのシグマ・ケミカル社(Sigma Chemical Company)】から入手した鷲卵ホワイトからのリソチーム等級Iであった。酢酸ナトリウムは、これもシグマ・ケミカル社(Sigma Chemical Company)から入手した無水ACS試薬等級であった。塩化ナトリウムは、これもシグマ・ケミカル社(Sigma Chemical C

ompany)から入手したACS試薬等級であった。液滴は、pH 4.0の0.01M酢酸ナトリウム及び8%の塩化ナトリウムの22°Cリザーバ液滴に対し平衡させた。

ボッシュ・アンド・ロム(Bausch and Lomb)のステレオ顕微鏡を用いて40倍の倍率で顕微鏡観察を行った。結晶及び液滴の直径の測定は、ボッシュ・アンド・ロム(Bausch and Lomb)のステレオ顕微鏡のスケーラ接頭鏡で行った。

本結晶形成装置10の結果を古典的なハンギングドロップ実験と平行に比較するために、幾つかの基準を用いて結晶化チャンパの性能を比較した。

割離ハンギングドロップ実験と比較して、同一の実験条件の下での鷲卵ホワイトリソチームを結晶化するチャンパ24の能力をテストした。実験は、同一の沈降液及びリソチーム溶液を用いて同一の条件の下で実施した。24の同一の実験を行った。すなわち、マルチウェルブレート/カバーグラスの装置における通常の構成のハンギングドロップ、並びに、結晶形成装置10の結晶化チャンパ24における1つの完全なブレートである。液体の処理、吸引及びマルチウェル・ブレートのウエルの中への分配、並びに、結晶形成装置10のカバー又は従来技術のカバーグラスへの液滴の付与は手動操作で行った。設定後の3日、14日及び30日に顕微鏡検査により実験を監視した。結晶化開始時間(設定から結晶形成までの時間)、結晶のサイズ(辺のmm)、及び結晶を生じた実験の数を顕微鏡観察した。これらの実験の結果を表1に示す。

表1

方法	実験数	結晶出現	結晶サイズ	形成された
		時間(日)	(mm)	結晶の数
従来技術	24	3	0.45	24
本発明	24	3	0.45	22

結晶化開始時間は、両方のチャンパに関して同一であることが判明した。両等

のサイズ及び品質を有する正方形系の結晶が、両方の実験の組から観察された。本発明の結晶化チャンパにおいては、24の実験中22の実験において結晶が観察され、これに対して、従来技術の割離実験においては、24の実験中24の実験において結晶が観察された。

また、時間経過による液滴の直径の収縮は、蒸気蒸発速度に関係する。液滴の直径の変化の顕微鏡測定は、3日、14日及び30日の規則的な時間間隔で行った。液滴の直径の幾何学的平均を絶対の実験の測定値から計算した。そのような測定の結果を表2に示す。

表2

方法	実験数	初期の液滴 直径(mm)	設定後の平均液滴直径(mm)		
			3日	14日	30日
従来技術	24	3.9	3.5	3.5	3.5
本発明	24	3.8	3.5	3.5	3.5

従来技術の構成、及び、結晶形成装置10を有する構成の両方の実験において、3日後に絶対の液滴に測定可能な収縮が生じた。その後、22°Cで30日間の培養で液滴の直径は安定した。

上記実験は、結晶化チャンパ24を有する装置10を用いてリソチームによる高分子の結晶化の条件を見い出しが可能であることを証明している。結晶形成装置10によって準備された結晶のサイズ及び品質は、割離実験に比肩し得るものである。従って、装置10は、高分子結晶化の実験の処理及び設定の複雑さを大幅に減少する。

本発明は、自動化された処理装置を有する結晶形成装置10を用いて結晶化の実験を設定することに関する。従って、結晶化の実験を設定するために必要な全ての吸引及び分配工程は自動化されたプロセスで行うことができる。該プロセスにおいては、結晶形成装置10は多頭型ロボットアームによって取り扱われる。従って、本発明は、従来のハンギングドロップ実験に比較して明確な利点をもた

らす。結晶化の実験を設定するためには最小の処理及びシール工程が必要とされる。また、本発明は、リゾームによる結晶化の研究において、従来のハンギングドロップ実験に相当する結果をもたらす。節約された実験の設定時間は、高分子を結晶化するための広範囲の条件のスクリーニングに図ることができる、従って、新規な高分子の結晶形態を見い出す機会が多くなる。

結晶形成装置10は、本発明の全自动型の結晶化装置に適用することができ、その理由は、全ての工程を自動化することができ、また、装置10を多間節型ロボットアームによって容易に操作することができるからである。

自動化された結晶化装置10は、結晶形成装置10を使用し、上述の他の工程を人間が與与することなく実行する。従って、自動化された結晶化装置10は、結晶形成装置10と組み合わせて、高分子を結晶化するための広範囲な条件を迅速にスクリーニングするのに適している。結晶形成装置10のサンドイッチ型の構造は、自動化された結晶化装置100に組み込まれる液体の処理及びホールプロセスを大幅に簡略化する。

後に完全に説明するように、自動化された結晶化装置100は、多間節型ロボットアームを用いて、スタッキング(積み重ね)ステーション、シールステーション、滴液液体分配ステーション及びチャンバ回転ステーションの如き幾つかのステーションへ複数の結晶形成装置10を移動させる。従って、本発明を用い、各々の結晶形成装置10が24のチャンバを備えている場合には、各々の結晶形成装置10に24の別個の実験を設定することができ、また、人間が與与することなく多数の結晶形成装置10を設定することができる。自動化された結晶化装置100を用いた場合には、1日当たり960の実験を設定することができると判定されている。従って、自動化された結晶化装置100は、種々の医学的及び産業的な用途に応用できる高分子の新規な結晶形態を見い出すことを容易にする。

自動化された結晶化装置100はチャンバ置換及び排出ステーション102を備え、該ステーションにおいては、結晶形成装置10が装置100の内部に供給されるように積み重ねられ、結晶形成装置10は、自動化された結晶化装置100によって処理された後、上記ステーションに戻される。チャンバ置換及び排出ステーション102は、典型的な1日の運動において、すなわち24時間の内

108の上締部に着座する。その結果、カセット入力タワー116は、側壁部106、108に取り付けられ、これにより、その開放された下端120は、側壁部106及び108の間で且つその上方に位置する。

カセット入力タワー116を側壁部106、108に対して取り外し可能に固定するために、クランプ装置130を設けることができる。クランプ装置130は通常の装置であり、汽船のトランクにあるクランプ装置と同様である。従って、クランプ装置については簡単に説明する。各々のクランプ装置130は、バネ止め金132を有しており、該バネ止め金は、駆動取り付け要素134によって、側壁部106又は108の外面に駆動可能に取り付けられている。各々のバネ止め金132の自由端はフック端132aを有しており、該フック端は、Z字形状の延長部122の垂直に配列された対応する脚部128の外面に取り付けられたループ136に係合するようになされている。従って、カセット入力タワー116を側壁部106、108に取り付けた後、各々のフック端132aを動かしてそれぞれのループ136に掛止め、バネ止め金132を下方に駆動させてフック端132aをループ136に確実に係合させ、これにより、カセット入力タワー116を側壁部106、108の頂部に固定する。また、側壁部106、108の上締部にガイドピン137を設け、水平に配列された下方脚126の穴(図示せず)に係合させて、カセット入力タワー116を側壁部106、108の上で適正に整合させることができる。

図11に示すように、カセット入力タワー116は、該カセット入力タワーの中の結晶形成装置10のスタックをフレーム104の側壁部106、108の上方の位置に支持するための駆動式のサポート手段138を備えている。駆動式のサポート手段138は、カセット入力タワー116の一方の側壁部116aの下端において、駆動ピン144によって、凹所142の中に駆動可能に取り付けられた第1の駆動レバー140を備えている。駆動レバー140は、関連するZ字形状の延長部122の垂直に配列された脚部128から隔壁された関係で、カセット入力タワー116の側壁部116aの下締部の下方を伸長する下端140aを有している。また、駆動レバー140は、その上部から内方に伸長するテバ形状のカビ状部分140bを有している。カビ状部分140bは、駆動レバー140が図11に示すようにその支持位置まで駆動した時に水平に配列される上面を有している。また、駆動レバー150は、カビ状部分150bの上方に位置する停止部150cを有し、該停止部は、図11の時計方向に隔壁された時に側壁部116bの外側に係合し、カビ状部分150bの内側の範囲を制限する。図11に示す位置においては、カビ状部分150bは、カセット入力タワー116の中の結晶形成装置10に係合する。

に、20の結晶形成装置10を重複して装置100の底部に対して出入りさせるように構成されるのが好ましい。

図8乃至図12に示すように、チャンバ置換及び排出ステーション102は、隔壁された平行な側壁部106、108によって形成されるフレーム104を備えており、上記側壁部のそれぞれの前方端は前方壁110によって互いに接続され、それぞれの後方端は後方壁112によって互いに接続されている。そのような接続は、ボルト、溶接等を用いて行うことができる。その結果、フレーム10は矩形の箱型の構造を形成する。

図8及び図12に示すように、カセット入力タワー116が、フレーム104の後方面の上方に接続されている。カセット入力タワー116は、約20の結晶形成装置10を重複した状態でその中に保持し、自動化された結晶化装置100の底部に選択的に供給するようになっている。カセット入力タワー116は、垂直方向に配列された中空で細長い矩形の構造として形成されている。カセット入力タワー116の上端118及び下端120は共に開放されている。このようにすると、オペレーターは操作の始めに、結晶形成装置10を上端118を介してカセット入力タワー116の中に入れることができ、上記結晶形成装置は、自動化された結晶化装置100によって下端120から1度に1つづつ自動的に取り出しができる。更に付随の抑え板121(図12)をカセット入力タワー116の中に設け、その中に保持されている結晶形成装置10の重複体すなわちスタックに作用させることができる。

カセット入力タワー116は、適宜な手段によって、側壁部106、108の上締部に取り外し可能に又は永続的に取り付けられる。そのような構成の1つにおいては、Z字形状の延長部122が、カセット入力タワー116の側壁部116a、116bの下締部に固定される。Z字形状の各々の延長部122は、水平に配列された上方脚124と、該上方脚から隔壁され且つ垂直に配列された脚部128によって上記上方脚に接続された水平に配列された下方脚126とを備えている。水平に配列された各々の上方脚124は、溶接等の適宜な手段によって、カセット入力タワー116の一方の側壁部116a又は116bの下締部に固定されている。水平に配列された各々の下方脚126は、一方の側壁部106又は

140がその支持位置へ移動した時に水平に配列される上面を有している。また、駆動レバー140は、クビ状部分140bの上方に設けられる停止部140cを有しており、該停止部は、図11の反時計方向に隔壁された時に、側壁部116aの外側に係合してクビ状部分140bの内側の範囲を制限する。図11に示す位置においては、クビ状部分140bは、カセット入力タワー116の中の結晶形成装置10の一つの下側に係合せず、これにより、上記1つの結晶形成装置10並びにその下に位置する結晶形成装置10のスタックを支持しない。

結晶形成装置10がクビ状部分140bに係合して確実に支持されるようになるために、レバー140を図11の反時計方向に偏倚するためのバネ146が側壁部116aに設けられている。バネ146は、図11においては単に略記的に示されており、このバネはコイルバネであるのが好ましい。しかしながら、他の形態のバネを使用することができる。例えば、駆動ピン144の周囲に巻かれるトーションバネを設け、該トーションバネの一端部を駆動レバー140に接触させ、また、上記トーションバネの他端部を側壁部116aに接触させることができる。

駆動型のサポート手段138はまた、第2の駆動レバー150を備えており、該駆動レバーは、カセット入力タワー116の他方の側壁部の下端において、駆動ピン154によって凹所152の中に駆動可能に取り付けられる。駆動レバー150は、関連するZ字形状の延長部122の垂直に配列された脚部から隔壁された関係でカセット入力タワー116の側壁部116bの下締部の下方で伸長する下端150aを有している。また、駆動レバー150は、カビ状部分150bの上方に位置する停止部150cを有し、該停止部は、図11の時計方向に隔壁された時に側壁部116bの外側に係合し、カビ状部分150bの内側の範囲を制限する。図11に示す位置においては、カビ状部分150bは、カセット入力タワー116の中の結晶形成装置10に係合して該結晶形成装置を支持する。

## 特表平7-500806 (10)

結晶形成装置10をカビ状部分150bに係合させて確実に支持されるようするために、レバー150を図1の時計方向に傾斜するバネ156が側壁部116bに設けられる。バネ156は、コイルバネ、トーションバネ等とすることができる。

レバー140、150は、互いに同期し且つ同一の態様で動くことは理解されよう。従って、レバー150がバネ156の力に抗して外方へ偏倚されると、レバー140もバネ146の力に抗して外方へ偏倚される。図1においてレバー140、150が異なった位置にあるように示しているのは、単に説明の都合上である。

チャンバ重積及び排出ステーション102はまた、カセット入力タワー116の直ぐ背後のフレーム104の上方で接続されているカセット出力タワー160を備えている。カセット入力タワー116と同様に、カセット出力タワー160は、自動化された結晶形成装置100によって処理した後の約20の結晶形成装置10を重複した状態でその中に保持するようになされている。カセット出力タワー160は、カセット入力タワー116と同一の態様で形成され、同一の固定手段及び駆動型のサポート手段を備えている。

結晶形成装置10をカセット入力タワー116から取り出すために、あるいは、処理された結晶形成装置10をカセット出力タワー160へ供給するために、トローリーアセンブリ162が設けられている。トローリーアセンブリ162は概略的には、サポートプラットフォーム164と、サポートプラットフォーム164を上昇位置と下降位置との間で動かすためのエレベータ手段166と、サポートプラットフォーム164を前方壁110と後方壁112との間で動かすための移動手段168とを備えている。

図8、図9及び図12に示すように、サポートプラットフォーム164は、横ね矩形の形状を有する平坦な金属板から形成されている。プラットフォーム164の短い側部は、該サポートプラットフォーム164がカセット入力タワー116又はカセット出力タワー160の中で上昇する時にレバー140、150の枢動運動を妨害しないように、符号164aで示すように切り欠くのが好ましい。また、プラットフォーム164の長い側部は、後により完全に説明するように、

フォーム164の下側に接続された一端部と、後方向のブロック188の別の穴194の中に摺動可能に係合する他端部とを有している。

移動手段168は、チャンバ重積及び排出ステーション102の両側において隔壁される2つの平行なガイドロッド196、198によって形成されている。ガイドロッド196は、側壁部106に接続して前方壁110と後方壁112との間で固定されており、一方、ガイドロッド198は、側壁部108に接続して前方壁110と後方壁112との間で固定されている。

第1のガイドブロック200が、ガイドロッド196に摺動可能に取り付けられており、また、第2のガイドブロック202がガイドロッド198に摺動可能に取り付けられている。図10に示すように、ガイドブロック200、202は、これらガイドブロックをガイドロッド196、198に対して摺動可能に取り付けるための歯車アセンブリ203を備えている。横方向のブロック188は、ガイドブロック200、202の上面に固定して取り付けられた両端部188a、188bを有している。サポートプラットフォーム164及びエレベータ手段166は、ガイドブロック200、202と共に、ガイドロッド196、198に沿って運動可能である。

ガイドブロック200、202をガイドロッド196、198に沿って動かすために、ネジ付きのアセンブリ204が設けられている。ネジ付きのアセンブリ204は、前方壁110の外面に取り付けられた移動駆動モーター206を備えており、該駆動モーターは、前方壁110を貫通する出力軸207を有している。ネジ付きの駆動軸208の頭ネジは、通常のカッピング装置210によって出力軸206に固定的に接続された一端部と、軸受アセンブリ212によって後方壁112の中に回転可能に取り付けられた他端部とを有している。駆動延長ブロック214が、第1のガイドブロック202の下側に固定的に取り付けられ、駆動軸208をネジ式に収容するネジ付きの開口216を有している。従って、出力軸207及びネジ付きの駆動軸208が回転すると、駆動延長ブロック214がネジ付きの駆動軸208に沿って移動する。一方、これにより、サポートプラットフォーム164及び駆動軸216が、ガイドロッド196、198に沿って前後に伸長される態様で動く。

結晶形成装置10がロガットアームによって操縦されるように、符号164bで示すように切り欠かれている。その結果、4つのコーナ突出部170が形成されている。対角線の方向において対向する2つのコーナ突出部170の上面には2つのピン172が形成されており、これらピンは、結晶形成装置10をその上で位置決めする。結晶形成装置10がサポートプラットフォーム164の上に置かれると、ピン172が、結晶形成装置10の底付けの側壁支持隔壁36の下端部の中に丁度嵌合する。

エレベータ手段166は、垂直方向に運動可能なエレベータシャフト174を有しており、該エレベータシャフトは、サポートプラットフォーム164の下側の中央に接続された一端部を有している。エレベータシャフト174の下部174aは、図11Aに示すようにネジ切りされており、その外面に頭を有するウォームギア176に螺合している。ウォームギア176は、キャリッジアセンブリ180の下側に回転可能に取り付けられているが、軸方向においては固定されている。すなわち、ウォームギア176は回転できるがその軸方向には運動できない。従って、ウォームギア176が回転すると、エレベータシャフト174が軸方向に動き、これにより、サポートプラットフォーム164が軸方向に動く。ウォームギア176は、ペアリングレース等の図示しない適宜な手段によって取り付けることができる。

ウォームギア176は、エレベータ用のスティッパモーター186の出力軸184に固定されたウォーム182とかみ合っており、上記スティッパモーターは、クランプ(図示せず)によってキャリッジアセンブリ180の下側に固定されている。従って、出力軸184が回転すると、ウォーム182が回転し、該ウォームの回転により、ウォームギア176が回転する。

キャリッジアセンブリ180は、側壁部106と108との間で横方向に伸長する横方向のブロック188によって形成されている。エレベータシャフト174は、横方向のブロック188の穴190を摺動可能に貫通し、サポートプラットフォーム164の上昇及び下降を可能としている。また、垂直方向の運動の間のサポートプラットフォーム164の回転を阻止するために、ガイドシャフト192は、エレベータシャフト174に対して隔壁された関係でサポートプラット

ネジ付きの駆動軸208の周囲における駆動延長ブロック214の遊びを排除するために、図10に示すように、ゆるみ緊張アセンブリ218がが設けられている。ネジ付きの部材220が、延長ブロック214の後方で駆動軸208にネジ式に係合し、上記ネジ付きの部材は、その外面にキー溝222を有している。キー部材224が、延長ブロック214の前面に固定され、キー溝222の中に係合している。このようにすると、ネジ付きの部材220は、回転することが防止されるが、ネジ付きの駆動軸208の軸方向において運動可能である。コイルバネ226がネジ付きの部材220の周囲に巻かれしており、上記コイルバネは、ネジ付きの部材220の底大ヘッド220aに係合する一端部と、延長ブロック214の後面に係合する他端部とを有している。その結果、延長ブロック214及びネジ付きの部材220は引き離され、これにより、延長ブロック214及びネジ付きの駆動軸208がネジ式に係合する際の緩みが除去される。

チャンバ重積及び排出ステーション102は、駆動型のサポート手段138を制御するため、より詳細には、短軸レバー140、150の枢動運動を制御するための制御アセンブリ228を備えている。ソレノイド230が、横方向のブロック188から垂下する延長ブロック214に接続されている。上記ソレノイドは、ウォームギア176の後方で該ウォームギアに螺合せられた状態で、サポートプラットフォーム174の下方に位置している。ソレノイド230は、その上端に固定されたヨーク234を有する垂直方向に往復運動可能なソレノイドロッド232を備えている。ヨーク234は、チャンバ重積及び排出ステーション102の後方向に伸長している。ヨーク234はまた、ソレノイドロッド232の上端の中央に接続され、ヨークの両端部234a、234bを形成している。また、コイルバネ233が、ソレノイド230の上面とヨーク234との間に設けられ、図11にヨークの端部234bで示すように、ソレノイドロッド232を通常はその伸長位置へ偏倚させている。

第1の横方向の駆動アーム236が、ヨーク端部234aに摺動可能に接続されて側壁部106に向かって伸長する一端部を有しており、また、第2の横方向の駆動アーム238が、ヨーク端部234bに摺動可能に接続されて側壁部108に向かって伸長する一端部を有している。駆動アーム236の他端部は、上方

を向いたレバーアクチュエータ240を有しており、一方、枢動アーム238の他端部は上方を向いたレバーアクチュエータ242を有している。

枢動アーム236とレバーアクチュエータ240との間の接合部238は、横方向のブロック188の端部188aに枢動可能に接続されている。スペーサブロック244が、横方向のブロック188の端部188aと接合部238との間に設けられている。接合部238及びスペーサブロック244は共に、整合された貫通孔を有しており、横方向のブロック188の端部188aはネジ付きの孔を有している。ネジ246が、接合部238及びスペーサブロック244の整合された孔を貫通し、横方向のブロック188の端部188aのネジ付きの孔に螺合している。ネジ246のヘッドと接合部238との間にワッシャ248を介挿し、接合部238がネジ246の周囲で回転する際の該ネジ緩みを阻止するのが好ましい。

同様に、枢動アーム238とレバーアクチュエータ242との間の接合部241は、横方向のブロック188の端部188bに枢動可能に接続されている。スペーサブロック250が、横方向のブロック188の端部188bと接合部241との間に設けられている。接合部241及びスペーサブロック250は共に整合された貫通孔を有しており、横方向のブロック188の端部188bはネジ付きの孔を有している。ネジ252が、接合部241及びスペーサブロック250の整合された孔を貫通し、横方向のブロック188の端部188bのネジ付きの孔に螺合している。ネジ252のヘッドと接合部との間にワッシャ254を介挿し、ネジ252の周囲で接合部が回転する際のネジの緩みを阻止するのが好ましい。

図11においては、レバーアクチュエータ240、242は別個の位置にある状態で示されているが、作動の際には、両方のレバーアクチュエータ240、242は同一の感覚で動くことは理解されよう。すなわち、レバーアクチュエータ240、242は共に同じ程度まで枢動する。従って、図11に示す状態は単に説明用のものである。

図11に示すように、ソレノイドロッド282は、コイルバネ233によって力が与えられる結果、通常は上昇位置すなわち伸長位置にある。サポートプラット

フォーム164が、カセット入力タワー116又はカセット出力タワー160の下方の位置へ移動すると、レバーアクチュエータ240、242の自由端が、枢動レバー140、150のそれぞれの下端部140a、150aから離れてこれら下端部の外側に位置する。従って、対応するタワー116、160の中の結晶形成装置10は、枢動レバー140、150のクサビ状部分140b、150bによって依然として保持されている。それぞれのスタックの最下方の結晶形成装置10をサポートプラットフォーム164の上面に載せるために、コイルバネ233の力に抗してソレノイド230によりソレノイドロッド232を下方へ引張る。その結果、枢動アーム236及びレバーアクチュエータ240が、ネジ246の周囲で図11の反時計方向に枢動し、これにより、レバーアクチュエータ240の自由端が枢動レバー140の下端に当接する。これにより、枢動レバー140が図示のように図11の時計方向に偏倚され、従って、そのクサビ状部分140bが動いて結晶形成装置10のスタックと係合しなくなる。

同様にして、枢動アーム238及びレバーアクチュエータ242は、ネジ252の周囲で図11の時計方向(図示せず)に枢動し、これにより、レバーアクチュエータ242の自由端が、枢動レバー150の下端に当接する。これにより、枢動レバー150は、図11の反時計方向に偏倚され、従って、そのクサビ状部分は結晶形成装置10のスタックと係合しなくなり、これにより、最下方の結晶形成装置10は、クサビ状部分140b、150bによって保持されないが、その代わりに、サポートプラットフォーム164の上面に載って該上面に担持される。

また、図8に示すように、チャンバ重量及び排出ステーション102は、倒置部106に隣接して設けられるバーコードリーダ256を備えており、該バーコードリーダは、カセット入力タワー116と前方壁110との間に設けられ、且つ、倒置部106に接続されている。バーコードリーダ256は、ハンドヘルド型の通常のバーコードセンサリーダであって、チャンバ重量及び排出ステーション102に設けられている。例えば、バーコードリーダ256は、ウェッジ・オプティコン社(Wedge Opticon Inc., 8 Olympic Drive, Orangeburg, New York)によって「NTS-1120」として販売されているCCD装置とすることができます。

以下の議論から理解されるように、別個の結晶形成装置10に貼付されてそれぞれの結晶形成装置の別個の処理を表示するラベルを印刷するためのバーコードプリンタ257を設けることも必要である。Cognitive Solutions, Inc. (7850 Carelita Ave., Atascadero, California 93442)によって「Bar Code Blazer」として販売されているような通常のバーコードプリンタを使用することができる。

ラベルに付与されるバーコードは、結晶実験に使用する種々のパラメータに依存する。上述のよう、上記パラメータとしては、例えば、pH、温度及び沈降剤のレベルが挙げられる。コンピュータ258を用いてオペレーターが特定のパラメータを選定する。上記コンピュータは、1.6MHzで動作する80386プロセッサ、1MBのランダムアクセスメモリ(RAM)、及び110MBのハードディスクドライブを備えたCompaq 386SX model 1コンピュータの如き通常のパーソナルコンピュータ(PC)とすることができる。VGAカラーモニタ260、並びに、Hewlett Packard Laser Jet Series IIプリンタの如きプリンタ262を用いることができる。

各々の結晶形成装置10のベースプレート12の倒置部に1つのラベルを貼付し、トローリーセンブリ162がカセット入力タワー116からある結晶形成装置10を拾い上げると、バーコードリーダ256が該結晶形成装置を走査し、これにより、コンピュータ258は、それが正しい結晶形成装置10であるか否かを判定する。もし正しい結晶形成装置でなければ、その結晶形成装置は廃棄される。

自動化された結晶化装置100はまた、図8に示すように、多関節型ロボットアーム・アセンブリ270を備えている。CRS Plus Inc. (Burlington, Ontario, Canada)によって「CRS PLUS SRS-M2」として販売されており、また、Hudson Robotics, Inc. (44 Commerce Street, Springfield, New Jersey 07081)によっても販売されていると如

き適宜なロボットアセンブリを使用することができる。上記多関節型ロボットアーム・アセンブリ270は、5つの要素、すなわち、ベース272、ショルダ274、上方アーム276、下方アーム278及びリスト280を備えている。また、結晶形成装置10と共に使用されるように特殊化されたグリッパ282がリスト280に接続されている。グリッパ282の運動を除いて5つの自由度が可能である。すなわち、ウエスト(ベース272とショルダ274との間の)周囲での回転、ショルダ274における上方アーム276の枢動、上方アームと下方アーム278との間のエルボの枢動、リストの回転(回転)、及び、リストの横動(回転)が可能である。

多関節型ロボットアーム・アセンブリ270の位置の再現性は、グリッパ282を含む約5.89mm(22インチ)のアームの全長に沿って約0.051mm(0.002インチ)である。多関節型ロボットアーム・アセンブリ270の持ち上げ能力は、最大速度で1kgであり、80%の速度で2kgである。最大開始速度は、ウエスト及びショルダに關しては60度/秒であり、エルボ、リスト及びグリッパに關しては180度/秒である。約30.5mm×5mm(12インチ×2インチ)のピック・アンド・プレースサイクル(pick and place cycle)に関する作動時間は2.5秒である。

多関節型ロボットアーム・アセンブリ270には、これを制御するためのCRS-M2ロボットシステム・コントローラ281が接続されている。CRS-M2ロボットシステム・コントローラ281は通常のものであり、「CRS PLUS SRS-M2」多関節型ロボットアーム・アセンブリ270と共に、CRS Plus Inc. (Burlington, Ontario, Canada)及びHudson Robotics, Inc. (44 Commerce Street, Springfield, New Jersey 07081)によって販売されている。CRS-M2ロボットシステム・コントローラ281は、標準として、16ビットマイクロプロセッサ基盤のマスタコントローラと、レジデントロボット自動化プログラム言語(RAPL)と、6つの直流サーボ増幅器と、アーム電源及び電圧調整器と、5つのインテリジェント・サーボカード(Intelligent servo axis card)とを備え

## 特表平7-500806 (12)

ている。コンピュータ258は、ロボットシステム・コントローラ281を介して斜面多関節型ロボットアーム・アセンブリ270に接続されている。

CRS-M2コントローラ281のプログラミングは、ティーチ・ペンドント(teach pendant)又はレジメントロボット自動化プログラミング言語によって行う。RAPLはロボットシステムの応用設計を容易にするように設計された自動化指向型のラインストラクチャ言語(automation oriented line structured language)である。RAPLは、英語型のコマンドを用いてオペレーターに対してユーザフレンドリなインターフェースを提供する。メモリ、オルタネート・コマンド・アイデンティファイア、及び高速数理表現の特徴を有する。レジメントメモリはまた、標準的な特徴としてバッテリバックアップを有している。RAPLはコントローラ281と一緒に販売される。

グリップ282は、CRS Plus Inc.によって「SRS-SGRIP」の名称で販売されている変更型のサーボグリッパであり、ロボットシステム・コントローラ281に対する力及び位置のフィードバックを有するプログラム可能なサーボモータ制御型のグリッパを備えている。SRS-SGRIPグリッパは、2インチの最大フィンガストロークを有し、作動に必要な適度な差込み量サーボカードが設けられている。

図13乃至図15に示すように、グリップ282は、平行に配置されたグリップアーム284、286を備え、これらグリップアームは、リスト駆動バー288に接続可能に取り付けられている。グリップアーム284、286は、リスト駆動バー288上で駆動可能である。同時に、グリップアーム284、286は、リスト駆動バー288の軸線に沿って互いに接続して接近及び離れるように運動可能である。

図示のように、各々のグリップアーム284、286は、傾斜した上面290及び接続しない下面292を有する平坦なプレートによって形成されており、従って、各々のグリップアーム284、286の高さは、リスト280からその自由端に向かって減少している。

グリップ282は更に、グリップアーム284の内面に沿って配置された開閉

で固定された第1及び第2のグリップ部材294、296を備えている。グリップ部材294はグリップアーム284の前方端に形成され、一方、グリップ部材296はグリップアーム284の後方端に形成されるのが好ましい。同様にして、第3のグリップ部材297が、グリップ部材294と296との間の位置で、グリップアーム286の内面に固定されている。各々のグリップ部材294、296、297は、固定プレート298及び内方を向いた保持プレート300を有するL字型の部材として形成されている。各々の固定プレート298は、複数、ボルト等の適宜な手段によって、グリップアーム284又は286の内面に取り付けられ、傾斜していない下面292の下方まで伸長している。各々の保持プレート300は、対応する固定プレート298の下端に接続され、反対側のグリップアームに向かって伸長している。

従って、グリップ282は、多関節型ロボットアーム・アセンブリ270によって動かされ、例えばサポートプラットフォーム164から結晶形成装置10を拾い上げることができる。この場合において、グリップアーム284、286は、ベースプレート12の周囲に設置する側部支持壁36の下端の幅よりも大きな距離だけ離れる。グリップ282は、周囲に設置する側部支持壁36の長辺を包囲する位置まで移動する。次に、グリップアーム284、286は互いに反対して移動し、これにより、固定プレート298が周囲に設置する側部支持壁36の長辺の外側に圧接し、周囲に設置する側部支持壁36の長辺の下縁部が、内方に向かう保持プレート300に支持される。その後、結晶形成装置10をグリップ282の中に固定した状態で、グリップ282は多関節型ロボットアーム・アセンブリ270によって所望の位置へ移動することができる。勿論、処理を完了した後に結晶形成装置10をサポートプラットフォーム264の如き表面に載せてそこへ解放する場合には、反対の作用が生ずることは理解されよう。

各々の結晶形成装置10をグリップ282の中で適正に整合させるために、停止プレート302がリスト駆動バー288に設けられており、上記停止プレートは、上記リスト駆動バーと共に駆動し、従って、グリップアーム284、286に対して直交する関係にある。従って、結晶形成装置10がグリップ282によって回された後に、グリップアーム284、286は移動して垂直方向において上

昇り且つ若干傾斜した状態となり、若干離れる。従って、その中に保持された結晶形成装置10は、内方を向いた保持プレート300によってのみ支持される。その結果、結晶形成装置10は、その短辺の一方が停止プレート302に当接するまで、リスト280に向かっては上方へ運動する。次に、グリップアーム284、286が再度互いに接近し、これにより、固定プレート298は、周囲に設置する側部支持壁36の長辺の外面に圧接する。従って、グリップ282の中における結晶形成装置10の位置は常に同じである。

結晶形成装置10は、グリップ282によってサポートプラットフォーム164から拾い上げられた後に、多関節型ロボットアーム・アセンブリ270によって、図8及び図16に示すように、自動化された結晶化装置100のシール材分配ステーション3100へ搬送される。シール材分配ステーション3100は、通常の移動テーブル312を備え、該移動テーブルは、図16に概略的に示すように、平坦な支持面314と、平坦な支持面314をX方向に動かすためのX成分移動手段316と、上記X方向に交差するY方向に上記平坦な支持面314を動かすためのY成分移動手段318とを備える。従って、X成分移動手段316及びY成分移動手段318が、平坦な支持面314をX-Yの二次元平面において動かすことができる。また、必須の要件ではないが、X成分移動手段316及びY成分移動手段318をZ成分移動手段320の上に設け、X成分移動手段316及びY成分移動手段318を上記X方向及びY方向と交差するZ方向に動かすことができる。

平坦な支持面314は、X方向に運動するX成分移動手段316に形成されている。X成分移動手段316は、例えば、該X成分移動手段316のサーボモータ316aに接続されたねじ(図示せず)の上で移動するように、平坦な支持面314をネジ式に取り付けることができる。従って、サーボモータ316aを作動させると、平坦な支持面314は周知の這樣でX方向に運動する。同様にして、X成分移動手段316の支持フレーム316bを、Y成分移動手段318のサーボモータ318aに接続されたねじ(図示せず)の上でY方向に移動するようにネジ式に取り付けることができる。従って、サーボモータ318aが作動すると、平坦な支持面314はY方向に移動する。最後に、Y成分移動手段318

の支持フレーム318bは、Z成分移動手段320のサーボモータ320aに接続されたねじ(図示せず)上でZ方向に移動するようにネジ式に取り付けることができる。従って、サーボモータ320aが作動すると、平坦な支持面314はZ方向に移動する。上述の移動テーブル312のアセンブリは、例えば、EFD Inc. (977 Waterman Avenue, East Providence, Rhode Island 02914) によって販売されている「TECHO」3軸サーボモータ制御型テーブルとすることができる。移動テーブル312の運動、すなわち、サーボモータ316a、318a及び320aの作動はコンピュータ258によって制御される。

シール材分配ステーション310は、平坦な支持面314に接着されたサポートプラットフォーム322を備えている。サポートプラットフォーム322は、サポートプラットフォーム164と同様である。すなわち、サポートプラットフォーム322は、実質的に矩形の平坦なプレートとして形成され、該プレートは、第1及び第2のグリップ部材294、296を収容するための大きな切欠部322aをその長辺の一方に有しており、また、第3のグリップ部材297を収容するための小さな切欠部322bを長辺の他方に有しており、更に、停止プレート320を収容するための小さな切欠部322cをその短辺の一方に有している。このようにすると、グリップ282は、結晶形成装置10をサポートプラットフォーム322へ載せたり、結晶形成装置10をサポートプラットフォームから回収したりすることができる。

シール材分配ステーション310はまだ、サポートプラットフォーム322の上に置かれ且つカバー14が取り除かれた結晶形成装置10の円形の上端部に対して、上述のシリコン又は他のグリースシール46の如きシール材を塗布するシール材ディスペンサ324を備えている。このようにすると、カバー14がペースプレート12の上に置かれた時に、シリコンシール46は、チャンバ24の気密シールを確実にし、且つ、円形の上端部26及び円形のビード44と密接して上述のシールを確実にする。

シール材ディスペンサ324は、サポートプラットフォーム322の上方において、クランプ328によってフレーム326に固定的に取り付けられると共に、

### 特表平7-500806 (13)

上記クランプ328によって保持されるバレル330を有している。バレル330はシール材を保有している。粘性を有するシール材46の組い流れを分配するための使い捨て可能な分配チップ332が上記バレルの下端に接続されている。シール材を分配チップ332から押し出すためのシールされたピストン(図示せず)がバレル330の中に設けられている。バレル330は、テーブ334によって、空圧コントローラ338を介して空素の如き気体の圧力源336に接続されている。上記空圧コントローラ338はコンピュータ258によって制御される。従って、空圧コントローラ338は、コンピュータ制御にしたがい、バレル330の中のピストンに空素ガスの所定圧力を与え、分配チップ332から所定量のシール材46を押し出す。シール材ディスペンサ324は通常のものとすることができる。例えば、FED Inc. (977 Waterman Avenue, East Providence, Rhode Island 02914) によって販売されるFED 800D シール材ディスペンサとすることができる。

Z成分移動手段320は、Y成分移動手段318を接着するのではなく、シール材ディスペンサ324をZ方向に動かすようにすることは理解されよう。

基本的な作用において、結晶形成装置10は、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって、サポートプラットフォーム164から拾い上げられ、シール材分配ステーション310のサポートプラットフォーム322の上に置かれる。次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、結晶形成装置10のカバー14を掴み、結晶形成装置のベースプレート12から上記カバーを取り外す。次に、コンピュータ258が移動テーブル312を自動的に作動させ、ベースプレート12をシール材ディスペンサ324の分配チップ332の下に置く。その後、シール材ディスペンサ324が制御されて分配チップ332からシール材を分配し、一方、移動テーブル312がサーボモータ316a、316bによって動かされて平坦な支持面314に従ってサポートプラットフォーム322を移動させ、これにより、分配チップ332からのシール材46は、結晶形成装置10の各々のウェル16の円形の上端部26に付与される。

有する。

固定されたパリア壁376が、開口370の他端部において、回転可能なブレート348の上面348aにボルト378によって固定的に取り付けられている。図示のように、固定されたパリア壁376は開口370から離隔されている。運動可能な停止ブロック380が、開口370の長手方向に運動可能なように、回転可能なブレート348の上面に設けられている。第1及び第2の入れ子式のロッドの組382、384が、固定されたパリア壁376と運動可能な停止ブロック380との間に設けられ、運動可能な停止ブロック380が開口370の長手方向に運動することを許容すると共に、運動可能な停止ブロック380を回転可能なブレート348の上面348aに保持している。コイルバネ386が各々の入れ子式のロッドの組382、384の周囲に巻かれ、運動可能な停止ブロック380を固定された停止ブロック372に向て偏倚させている。

回転可能なブレート348は、第1及び第2のグリップ部材294、296を収容するための第1及び第2の切欠部348b、348cをその一方の長辺に有しており、また、第3のグリップ部材297を収容するための第3の切欠部348dを他方の長辺に有している。また、固定された停止ブロック373は、中央の切欠部372cをその内面372bに形成されており、また、回転可能なブレート348は、切欠部348eをその一方の短辺に形成されており、上記切欠部348eは、グリッパ282の停止ブレート302を収容するように切欠部372cに整合している。このようにすると、グリッパ282は、カバー14を回転可能なブレート348の上に置いたり、カバー14を回転可能なブレート348から回収したりできる。

カバー14を回転ステーション340に挿入するために、グリッパ282を回転可能なブレート348の上方の位置に移動させ、カバー14の端部を運動可能な停止ブロック380に接触させて該運動可能な停止ブロック380に係合させる。次にグリッパ282はカバー14を少し後方へ動かし、これにより、運動可能な停止ブロック380は、コイルバネ386の作用に応じて後方へ移動する。次に、カバー14の他端部を回転可能なブレート348の上面348aの上に置く。そのような運動の際には、グリップ部材294、296、297は切欠部3

10のかバー14を掴み、シール材分配ステーション310において上記カバーをベースプレート12から取り除く。シール材46がベースプレート12に付与された頃の間に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、上記カバー14を回転ステーション340へ搬送する。上記回転ステーションは、カバー14を180°回転させ、その内面42を上に向ける。

図8A及び図17乃至図19に示すように、回転ステーション340はフレーム341を備え、該フレームは、実質的に矩形のベース342と、該ベース342の両側の短い端部に固定された対向する垂直な支持壁344、346とを備えている。回転可能なブレート348が、垂直な支持壁344と346との間で且つベース342の上方に回転可能に設けられている。

駆動シリング350、352が、回転可能なブレート348の短い端部に固定的に接続され、垂直な支持壁344、346の孔354、356の中へそれぞれ伸長している。また、駆動シリング350は垂直な支持壁344を貫通し、ギア358が駆動シリング350の自由端に固定されている。サーボモータ360がフレーム壁部362に取り付けられている。フレーム壁部362は、垂直な支持壁344に対して平行に配置され、ポスト364及びボルト366によって垂直な支持壁344に固定されている。サーボモータ360の出力軸360aは、該出力軸に固定されたギア368を有しており、該ギア368は、ギア358とかみ合っている。サーボモータ360はコンピュータ258によって制御され、回転可能なブレート348を図17に示す位置と該位置から180°反転した位置との間で回転させる。

回転可能なブレート348は、上面348aを有すると共に矩形の中央開口370を有する概ね矩形の形態であるのが好ましい。固定された停止ブロック372が、ボルト374によって、開口370の短辺の一方に隣接して上面348aに固定的に取り付けられている。図示のように、固定された停止ブロック372は、概ね矩形の形態であり、開口370の他端部に向かって伸長する三角形のウイング372aを有している。その結果、固定された停止ブロック372の内面372bは、図3に示すようなカバー14の面取りされた倒部と同様の形態を

348b、348c、348dのそれぞれの範囲内で動く、また、グリッパ282の停止ブレート302は、切欠部348e及び372cの範囲内で動くことは理解されよう。その後、グリッパアーム284、286が互いに離れてカバー14を解放し、その後、コイルバネ386が運動可能な停止ブロック380を偏倚させてカバー14を固定された停止ブロック372に係合する方向へ少し押す。カバー14は、固定された停止ブロック372と運動可能な停止ブロック380との間の固定された位置に保持される。その後、回転可能なブレート348が180°回転され、これにより、カバー14の下面すなわち内面42が上方を向き、開口370を介して露出される。

サポートプラットフォーム322に位置する結晶形成装置10のベースプレート12の円形の上端部26にシール材46が分配された後に、そこにあるベースプレート12は、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって拾い上げられてチャンバ液体分配及び過流ステーション390へ送られ、該ステーションにおいては、洗浄剤を含む特定の容積の液体が、ベースプレート12の24のウェル16の各々に供給される。

図8、図8A及び図20乃至図22に示すように、チャンバ液体分配及び過流ステーション390は、ボルテックサ(過流分配手段)又はシェーカアセンブリ392を備え、該シェーカアセンブリは、例えば、Flow Industries, Inc. (McLean, Virginia) によって「TITAN TEE PLATE SHAKER」の名前で販売されているシェーカアセンブリとすることができる。そのようなシェーカアセンブリ392は、電子部品を収容するベース396を取り付けられたシェーカテーブル394と、該シェーカテーブルを高周波数で前後方向及び上下方向に短い距離だけ振動させるシェーカング機構とを備えている。シェーカテーブル394が振動する時間、及び、振動の速度すなわち周波数は、ノブ396a、396bによってそれぞれ設定することができる。そのようなシェーカアセンブリ392は周知であり、本明細書においては、シェーカアセンブリ392がコンピュータ258によって作動され且つ制御されるということを除いてこれ以上説明しない。

チャンバ液体分配及び過流ステーション390はまた、実質的に矩形の形態を

有するのが好みしい支持プレート398を備える。支持プレート398は、ボルト400によってシェーカーテープ394に固定されており、上記ボルトは、支持プレート398の上面398aの凹陷した閉口402を貫通してシェーカーテープ394のネジ付きの閉口(図示せず)に締合している。

固定された停止ブロック404は、支持プレート398の一方の短辺において、ボルト405によって上面398aに固定的に取り付けられている。図示のように、固定された停止ブロック404は既ね矩形状の形態を有しており、その両側部には小さな耳状部404aが形成され、これら耳状部は支持プレート398の反対側の短辺に向かって伸長している。その結果、ベースプレート12の上面398aは、直立部404aの間に丁度嵌合する。また、固定された停止ブロック404の内面404bには、グリッパ282の停止プレート302を収容するようになされた切欠部404cが形成されている。

固定されたバリア壁406は、ボルト407によって、支持プレート398の反対側の短辺において上面398aに固定的に取り付けられている。図示のように、運動可能な停止ブロック408が、固定された停止ブロック404に向かって支持プレート398の長手方向に運動可能なように、支持プレート398の上面398aに設けられている。4つの入れ子式のロッドの組410が、固定されたバリア壁406と運動可能な停止ブロック408との間に設けられ、運動可能な停止ブロック408が支持プレート398の長手方向に運動するのを許容すると共に、運動可能な停止ブロック408を回転可能なプレート398の上面398aに保持している。コイルバネ412が各々の入れ子式のロッドの組410の周囲に巻かれ、運動可能な停止ブロック408を固定された停止ブロック404に向かって偏倚している。

支持プレート398には、第1及び第2のグリップ部材294を収容するための第1及び第2の切欠部398b、398cがその一方の長辺に形成されており、また、第3のグリップ部材297を収容するための第3の切欠部398dがその反対側の長辺に形成されている。このようにすると、グリッパ282は、結晶形成装置10を支持プレート398の上に載せたり、結晶形成装置10を支持プレート398から回収したりすることができます。

422を備え、上記ベースは、該ベース424の4つの隅部に設けられる4つの垂直なボスト425を有している。支持プレート426が、垂直なボスト425の上端部に設けられてベース424の上方に位置している。

支持プレート426は、上面426a、並びに矩形の中央閉口428を備える実質的に矩形の形態を有するのが好みしい。固定された停止ブロック430が、閉口428の一方の短辺に隣接して、上面426aにボルト431によって固定的に取り付けられている。図示のように、固定された停止ブロック430は既ね矩形の形態を備え、閉口428の他端部に向かって伸長する三角形のウイング430aを有している。その結果、固定された停止ブロック430の内面430bは、図3に示すようなカバー14の面取りされた側面部と同様の形態を有している。

固定されたバリア壁432が、閉口428の他端部において、支持プレート426の上面426aにボルト434によって固定的に取り付けられている。図示のように、固定されたバリア壁432は閉口428から離隔されている。運動可能な停止ブロック436が、閉口428の長手方向に運動可能なように、支持プレート426の上面426aに設けられている。第1及び第2の入れ子式のロッドの組438、440が、固定されたバリア壁432と運動可能な停止ブロック436との間に設けられ、運動可能な停止ブロック436が閉口428の長手方向に運動するのを許容すると共に、上記運動可能な停止ブロック436を支持プレート426の上面426aに保持している。コイルバネ442が各々の入れ子式のロッドの組438、440の周囲に巻かれ、運動可能な停止ブロック436を固定された停止ブロック430に向かって偏倚させている。

支持プレート426には、第1及び第2のグリップ部材294、296を収容するためにその一方の長辺に設けられた第1及び第2の切欠部426b、426cと、第3のグリップ部材297を収容するために他方の長辺に設けられた第3の切欠部426dとが形成されている。また、固定された停止ブロック430には、グリッパ282の停止プレート302を収容するためにその上面430bには、グリッパ282の停止プレート302を収容するためにその上面430bには、グリッパ282は、カバー14を支持プレート426の上に置いたり、カバー14を支持プレートから回収したりすることができます。

シール材46を有するベースプレート12を支持プレート398に挿入するため、グリッパ282は、シール材46がベースプレートに供給された後に、サポートプラットフォーム322上のベースプレート12を悩む。グリッパ282は次に、ベースプレート12を支持プレート398の上方の位置まで動かし、ベースプレート12の端部を運動可能な停止ブロック408に隣接させ、上記先端を下げる運動可能な停止ブロック408に係合させる。次にグリッパ282はベースプレート12を若干後方へ動かす。これにより、運動可能な停止ブロック408がコイルバネ412の作用に抗して後方へ移動する。次に、ベースプレート12の他端部を支持プレート398の上面398aの上に置く。そのような運動の際には、グリップ部材294、296、297が切欠部398b、398c、398dの範囲内でそれぞれ動き、また、グリッパ282の停止プレート302が切欠部404cの範囲内で動くことは理解されよう。その後、グリップアーム284、286は互いに離れてベースプレート12を解放し、その後、コイルバネ412が、運動可能な停止ブロック380を偏倚させ、固定された停止ブロック404に係合する方向に少し押す。ベースプレート12は、固定された停止ブロック404と運動可能な停止ブロック408との間の固定された位置に保持される。

自動化された結晶化装置100の効率を増大させるために、多開閉型ロボットアーム・アセンブリ270は、チャンバ重複及び排出ステーション102によって与えられた次の結晶形成装置10を回収し、該結晶形成装置をシール材分配ステーション310のサポートプラットフォーム322に供給する。その後、多開閉型ロボットアーム・アセンブリ270は、シール材分配ステーション310にある上記結晶形成装置10のカバー14を取り除き、図8A、図23及び図24に示すカバー待機ステーション420に上記カバーを供給する。

カバー待機ステーション420は、回転しないことを除いて回転ステーション340と実質的に同一である。その理由は、カバー待機ステーションに置かれたカバー14は、単に待機するだけであって、カバー待機ステーションにおいては何等処理を受けないからである。

カバー待機ステーション420は、概ね矩形のベース424から成るフレーム

カバー14をカバー待機ステーション420に入れるために、グリッパ282は、支持プレート426の上方の位置へ移動し、カバー14の底部を運動可能な停止ブロック436に隣接させ、該端部を下げる最初に運動可能な停止ブロック436に係合させる。次に、グリッパ282はカバー14を少し後方へ動かす。これにより、運動可能な停止ブロック436は、コイルバネ442の作用に抗して後方へ移動する。次に、カバー14の他端部を支持プレート426の上面426aに置く。そのような運動の際には、グリップ部材294、296、297は、切欠部426b、426c、426dの範囲内でそれぞれ運動し、また、グリッパ282の停止プレート302は切欠部430cの範囲内で運動することは理解されよう。その後、グリップアーム284、286は互いに離れてカバー14を解放し、その後コイルバネ442が運動可能な停止ブロック436を偏倚させ、該カバー14を固定された停止ブロック430に係合する方向へ少し押す。カバー14は、固定された停止ブロック430と運動可能な停止ブロック436との間の固定された位置に保持される。

カバー14が取り除かれてカバー待機ステーション420へ供給された後に、シール材46が、カバー待機ステーション420にあるカバー14に対応するベースプレート12の円形の上端部に塗布される。これは、シール材分配ステーション310で行われる。回転ステーション340及びチャンバ液体分配及び汚流ステーション390における第1の結晶形成装置10の処理が終わると、シール材分配ステーション310にある次のベースプレート12は、チャンバ液体分配及び汚流ステーション390へ送られてそこで処理を受ける準備が直ちに整う。

シール材46が、シール材分配ステーション310にあるベースプレート12の円形の上端部26に塗布されているときに、これと同時に、チャンバ液体分配及び汚流ステーション390の上方に位置し該ステーションに隣接している液体処理ステーション450が、沈降剤を含む特定の容積の溶液をチャンバ液体分配及び汚流ステーション390にあるベースプレート12の24のウェルの各々に供給する。

液体処理ステーション450は、Tecan U. S. Ltd: (P. O. Box 8101, Hillsborough, North Carolina,

27278)によって販売されているModel No. 5052のロボットサンプルプロセッサ(RSP)を用いている。上記TECAN RSP 5052の液体処理ステーション450は、特定の容積の溶媒瓶(最大10の溶媒)を搭載料液領域から、第1の滴定アーム452を介して、チャンバ液体分配及び高流ステーション390に位置するベースプレート12の24のウエルの各々に自動的に分配する。この装置は、の5-1000μlの供給レベルの滴定精度を有している。従って、液体(緩衝剤、沈降剤、及び特殊な増強剤)を5-1000μlの範囲でリザーバのウエル16の中へ分配することができる。

上述のロボットサンプルプロセッサは周知であるので、図8、図25及び図26に簡便に説明する。第1の滴定アーム452は、チャンバ液体分配及び高流ステーション390の後方に位置する後方フレーム454に取り付けられ、X方向駆動アセンブリ(図示せず)によって、後方フレーム454に沿って第1のX方向に運動する。第1の滴定アーム452は、チャンバ液体分配及び高流ステーション390にあるベースプレート12の上方に据えている。第1の滴定アーム452は、細長い駆動スロット457を備えており、該駆動スロットは、垂直に配列されたビベットホールグ458を該スロット457の中で該スロットに沿って運動可能のように取り付けている。第1の滴定アーム452は、Y方向駆動アセンブリ(図示せず)を備え、該Y方向駆動アセンブリは、上記X方向に交差するY方向においてビベットホールグ458を上記スロット457に沿って駆動する。最後に、ビベットホールグ458は、垂直に配列されたビベット462をその中に保持すると共に、上記ビベット462を垂直方向すなわちZ方向に駆動するためのZ方向駆動アセンブリ(図示せず)を備えている。ビベット462は、X方向、Y方向及びZ方向に移動してベースプレート12のいずれのウエル16の上にも位置し、これらウエルに溶媒を供給することができる。X方向、Y方向及びZ方向のそれぞれの駆動アセンブリは、図26のブロック464によって概略的に示されている。

TECAN RSP 5052の液体処理ステーション450のビベット462は、ビベット462に組み込まれた大容積ビベットディスペンサー(図示せず)及び小容積ビベットディスペンサー(図示せず)を有する状態で販売されており、

が好ましい。ボトル482a-482jには、例えば窒素又はアルゴンガスを封入するのが好ましい。

各々のボトル482a-482jから第1及び第2の弁アセンブリ466、468へ液体を選択的に供給するため、2つの6方向弁484、486が設けられている。第1の6方向弁484は、ボトル482a-482eに接続された5つの入口ポート1-5を有しており、その出口ポートは、第2の6方向弁486の入口ポート6に接続されている。第2の6方向弁486の他の入口ポート1-5は、残りのボトル482f-482jに接続され、その出口ポートは、弁アセンブリ466、468の入口ポートに接続されている。

ビベット462は、各ウエル16の上を移動し、ボトル482a-482jからの液体が、ビベット462を介して各ウエル16に選択的に供給される。一般的な作用においては、ボトル482aからの液体が、ビベット462が上記ウエルの上方を移動する際に、コンピュータ258によって決定されている選択されたウエル16に供給される。次に、ボトル482bからの液体が、別個の液体の所定量がウエル16に分配されるまで、ビベット462がその上を移動する際に選択されたウエル16に順次供給される。

液体供給装置ステーション480から各液体を分配する間に、添加される液体成分が相互汚染されないように、ビベット462を洗浄する。その手順は以下の通りである。ボトル482aからの液体が選択された各々のウエル16に分配された後に、ボトル482bからの液体が上述の外装置を介してビベット462に供給される。ビベット462は、吸引装置465によって、ボトル482bからの新しい液体を約20分間上下に振動させ、次に、その液体をチャンバ液体分配及び高流ステーション390に接続する洗浄又は調製物ステーション488に排出する。従って、各ラインは上記新しい液体で洗浄され、従って、相互汚染は全く生じない。その後、ボトル482bから所定量の液体が再度吸引され、選択されたウエル16に正確に分配される。

分配操作が完了した後に、チャンバ液体分配及び高流ステーション390にあるベースプレート12を、シェーカーアセンブリ392を還原作動することにより、1乃至999秒の所定期間にわたって振動させ、添加した全ての液体成分を均一

ビベット462によって供給すべき溶液の量に応じて、種々のディスペンサーが單一のビベットチップ463に使用される。図示の如く、液体処理ステーション450のビベット462の大容積ビベットディスペンサーに液体を供給するための第1の弁アセンブリ466が、後方フレーム454に沿って形成されており、また、液体処理ステーション450のビベット462の小容積ビベットディスペンサーへ液体を供給するための第1の弁アセンブリ466が後方フレーム454に沿って形成されている。

勿論、單一のビベットディスペンサーをビベット462に設けて、第1及び第2の弁アセンブリ466、468を設ける必要をなくすことができる。

弁アセンブリ466、468の上記周知の装置が、図26のブロックダイアグラムに示されている。図26に示すように、ビベット462は、XYZ方向駆動アセンブリ464によって駆動され、ベースプレート12の別個のウエル16の上を移動する。この移動は、コンピュータ258によって制御される。

次に、液体源からの液体が、共にコンピュータ駆動される第1の弁アセンブリ466及び第2の弁アセンブリ468に供給される。しかしながら、弁アセンブリの一方向ではわち466又は468だけが閉いている。各弁アセンブリ466、468からの他のポートは、カプラ470を介してビベット462に接続されている。従って、液体源からの液体は、開いている弁を介して、ビベット462へ流れ。より詳細には、液体は、ビベット462に組み込まれたそれぞれのビベットディスペンサーへ流れ、次にビベットチップ463へ流れ。この所定量の液体は、周知の想様のビベットアセンブリによってそれぞれのウエル16に分配される。TECAN RSP 5052の液体処理ステーション450に関して周知のように、また、図26に示すように、分配用の液体をビベット462の中へ引き込むために、吸引装置すなわち真空装置465がビベット462に接続されていることは理解されよう。

各々のウエル16の中へ入れができる種々の液体があることが好ましい。従って、図8、図8A及び図26に示すように、液体供給装置ステーション480が設けられる。液体供給装置ステーション480は、10個の1リットルガラスボトル482a-482jを備え、各々のガラスボトルが別個の液体を保有する

に混合する。

その後、回転ステーション340に位置するカバー14の、液体が添加されたウエル16に対応する各々の円形のビード44の中に、高分子溶液を含む液滴48を置く。これは、回転ステーション340の上方に位置する液滴分配ステーション490によって行われる。液滴分配ステーション490は、図8及び図25に示す如き、Tecan U. S. Ltd. (P. O. Box 8101, Hillborough, North Carolina, 27278)によって販売される上述のロボットサンプルプロセッサ(RSP) Model No. 5052の一環を形成する。

液滴分配ステーション490は、第2の滴定アーム492と、該滴定アームと共に運動するように設けられたビベット494とを備え、第1の滴定アーム及びビベット494の構造は、第1の滴定アーム452及びビベット462の構造とそれぞれ同一である。ビベット494用のXYZ方向駆動アセンブリは、ビベット462用のXYZ方向駆動アセンブリ464と同一であり、従って、ここでは詳細に説明しない。第2のビベット494は、コンピュータ258によって決定されたカバー14の円形ビード44の特定のものの中に特定の客層の溶液を自動的に分配する。この第2の滴定アセンブリは、対応するベースプレート12の対応するリザーバ/ウエル16の上方に1-40μlの範囲の液滴48を垂下せらるよう吸引を行うことができる。

液滴分配ステーション490と共に使用するために、別個の直徑を有する複数の四所501を備えたタンパク質液滴貯蔵ラック500が設けられ、該タンパク質液滴貯蔵ラックは、1つの四所501の中に位置する少なくとも1つの試験管502を有し、該試験管502はタンパク質溶液を保有する。

液滴分配ステーション490が動作する際には、ビベット494が、タンパク質液滴貯蔵ラック500にある試験管502から1-40μlの液体を吸引し、その後、チャンバ液体分配及び高流ステーション390に位置するベースプレート12の第1のウエルの中の1-40μlの溶液を吸引する。次に、これら両液体は、ビベット494のチップの中で混合される。例えば、吸引すなわち負圧を用いて、上記混合液をビベット494のチップの中で上下に振動させ、上記混合

成を完全に混合させる。次に、上記混合液は、液体が吸引された上記第1のウエル16に対応するカバー14の鏡像関係の位置に液滴48として分配される。この操作は、最適な液滴形成可能とする分配速度で、プログラムされた距離から行う。次に、ピペット494は水溶液を吸引し、負圧による振動すなわち振動によってそのチップを洗浄する。次に、水を他の廃棄物ステーション504へ排出する。次に、ピペット494は、タンパク質溶液貯蔵ラック500の試験管502から1-40μlの液体を再度吸引し、その後、チャンバ液体分配及び溶液ステーション390に位置するベースプレート12の第2のウエル16の溶液を1-40μl吸引する。次に、上記両溶液をピペット494のチップの中で混合する。例えば、負圧を用いて、上記混合液をピペット494のチップの中で上下に移動させ、上記混合液を完全に混合させる。次に、上記混合液は、液体が吸引された上記第2のウエル16に対応するカバー14の鏡像関係の位置に分配される。この操作は、24のウエル16に対応するカバー14の24の位置の各々に対して繰り返される。

その後、カバーは自動的に180°回転されてその元の位置に戻る。液滴48は同一の位置に留まり、カバー14の下側から垂下する。

次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270が、チャンバ液体分配及び溶液ステーション390にあるベースプレート12を組み立てステーション510へ移動させ、組み立てステーションにおいて、ベースプレート12は回転ステーション340からのカバー14と組み合わされる。図8A、図29及び図30に示すように、組み立てステーション510は、横ね矩形の形態の平坦な金属板から形成されたサポートプラットフォーム512を備え、該サポートプラットフォームは、ベースプレート12を収容するための上面512aを有している。サポートプラットフォーム512は、第1及び第2のグリップ部材284、296を収容するためにその一方の長辺に形成された第1及び第2の切れ部512b、512cと、第3のグリップ部材297を収容するために他方の長辺に形成された第3の切れ部512dと、グリッパ282の停止プレート302を収容するためにその一方の短辺付近に形成された第4の切れ部512eとを備えている。このようにすると、グリッパ282は、ベースプレート12をサポートプラットフォーム512へ向けて押しつけることにより、ベースプレート12を組み立てられる。

理されてカセット出力タワー160へ戻るまで継続される。

準備が整った結晶形成装置10は次に、カセット出力タワー160から手動操作で取り出され、例えば4°C乃至22°Cの適正な温度雰囲気の中に置かれて平衡作用を行い、時間経過と共に所定の時間毎に顕微鏡観察される。

高分子及びペプチドを結晶化するための条件を再現するためには、1-1000μlの範囲の液体を正確に分配及び吸引することが必須であることは理解されよう。0.1の単位のpH及び±1%の沈降レベルの違いは、どのような結晶化手順から導かれる結晶の平衡速度及び品質に大きな影響を与える。自動化された結晶化装置100は、汚染の問題を極力少なくしながら、上記パラメータの範囲内で上述の各工程を実行する。

上述の全ての操作は、オペレーターが入力する個々の実験のパラメータに従って、コンピュータ258によって制御されることは理解されよう。自動化された結晶化装置100の作用を示すために、図8A乃至図8Dに示す作動シーケンスのフローチャートを以下に説明する。

ステップ600において、自動化された結晶化装置100用のパワーがオンされると、ステップ602において、コンピュータ258は、TECAN RSP 5052液体処理ステーション450を初期化して洗浄するか否かの判断をオペレーターに促す。ステップ804において、オペレーターが否定的に応答した場合には、コンピュータ258はステップ606においてプログラムを出て、自動化された結晶化装置100を停止する。反対に、オペレーターがステップ804において肯定的に応答した場合には、コンピュータ258は、ステップ608において、TECAN RSP 5052液体処理ステーション450の他の液体分配ラインを初期化してUSS等級の水で洗浄する。次に、ステップ610において、結晶化メインメニューがコンピュータ258に表示される。

そのは、ステップ812において、オペレーターがバーコードラベルを準備する。オペレーターは、モニタ260に表示されたメインメニューの「プリント・バーコードラベル」のオプションを使用する。コンピュータ258は次に、種々のバーコードラベルをプリントするようにバーコードプリント257に命令する。ステップ814において、複数の結晶形成装置10のベースプレート12の側部にバー

ーム512上に置いたり、ベースプレート12をサポートプラットフォーム512から回収したりすることができます。サポートプラットフォーム512の上面512aの対角線上で対向する2つの隅には、2つのピン514が形成されています。これら2つのピンはベースプレート12をサポートプラットフォーム512上に位置決めする。ベースプレート12がサポートプラットフォーム512の上に位置すると、ピン514は、ベースプレート12の周囲に設置を有する側面支持壁58の下端部の中に丁度嵌合し、ベースプレート12をサポートプラットフォーム512上で適正に定位させる。

その後、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって回転ステーション340からカバー14が動かされ、組み立てステーション510にあるベースプレート12の頂部に置かれる。次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270が、カバー14の上面を下方に軽く押し、これにより、シール材46が、ベースプレート12の個々のウエルをカバー14でシールするようになる。

次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、組み立てステーション510にある組み立てられた結晶形成装置10をトローリーアセンブリ162のサポートプラットフォーム164へ動かし、一方、上記トローリーアセンブリは、組み立てられた結晶形成装置10をカセット入力タワー116の下側を通してカセット出力タワー160の下方の位置へ動かす。次に、サポートプラットフォーム164が上昇する。この時点において、レバー・アクチュエータ240、242は、サポートプラットフォーム164の通過を許容するように、振動レバー140、150を退避させるように制御される。次に、振動レバー140、150は、処理された結晶形成装置10を支持するに適正な時間に解放される。

その後、トローリーアセンブリ162は、カセット入力タワー116の下を移動し、処理するための他の結晶形成装置10を回収する。これと同時に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、シール材分配ステーション310にあるベースプレート12を処理するためにチャンバ液体分配及び溶液ステーション390へ動かし、次に、カバー・神経ステーション420にあるカバー14を回転ステーション340へ動かしてそこで処理を行う。

上述の操作は、カセット入力タワー116からの他の全ての結晶形成装置10が処

理されてカセット出力タワー160へ戻るまで継続される。

コードラベルが貼られ、ラベルの貼られた結晶形成装置10はカセット入力タワー116の中に積み重ねられる。しかしながら、結晶形成装置10のカバー14は、カセット入力タワー116の中へ挿入される前に、上述のようにシリコン化されることに注意する必要がある。

次に、ステップ616において、オペレーターは、溶液分配ステーション480から結晶形成装置10の中の各々のウエル16に分配すべき緩衝剤、沈降剤及び特殊な添加剤の組成を決定する液体処理パラメータを入力する。マルチ結晶化チャンバに対して、多数の実験的な液体処理パラメータを指定することができる。これは、コンピュータ258から実験設定メニューを選定することにより行われる。総ての液体処理パラメータが、既に結晶形成装置10に貼られているバーコードラベルに追加される。

ステップ618において、コンピュータ258は、チャンバ重量及び排出ステーション102、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270及びシール材分配ステーション310を初期化する。

ステップ620において、チャンバ重量及び排出ステーション102はコンピュータ258によって自動的に作動される。トローリーアセンブリ162が、カセット入力タワー116の下を移動し、サポートプラットフォーム164が上昇してスタックの中の最下方の結晶形成装置10を拾い上げる。この機能を実行する際に、レバー・アクチュエータ240、242が振動し、これにより、レバー・アクチュエータ240、242の自由端が、振動したレバー140、150の下端140a、150aに当接する。これにより、振動したレバー140、150のクセビ状部分140b、150bが外方へ偏倚され結晶形成装置10のスタックから離れ、これにより、最下方の結晶形成装置10は、クセビ状部分140b、150bによって拘束されるのではなく、サポートプラットフォーム164の上面に載って支持される。次に、レバー140、150が解放され、これにより、レバーのクセビ状部分140b、150bがカセット入力タワー116の中の結晶形成装置10のスタックの強引に支持する。次に、トローリーアセンブリ162が、その上に結晶形成装置10を載せた状態で、カセット入力タワー116の下側から移動する。

反対に、ステップ622において、カセット入力タワー116に結晶形成装置10が全くないと判定されたり、あるいは、チャンバ重積及び排出ステーション102にエラーがあった場合には、ステップ624においてエラーレポートを出し、ステップ626において、操作はエンドシーケンスにジャンプし、運転を終了する。

しかしながら、結晶形成装置10がトローリーセンブリによって拾い上げられたと仮定すると、サポートプラットフォーム164は、ステップ628において、チャンバ重積及び排出ステーション102の側壁部106に隣接するバーコードリーダ258の前方の位置へ移動する。ステップ630において、無効なバーコードかバーコードリーダ258によって読み取られた場合には、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、サポートプラットフォーム164からその無効な結晶形成装置10を拾い上げ、該結晶形成装置をステップ632において荷台ビン(図示せず)の中へ落とす。ステップ634において、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は次に、チャンバ重積及び排出ステーション102へ移動し、カセット入力タワー116から供給された別の結晶形成装置10を拾い上げる。ステップ636において、操作はステップ638へ戻り、結晶形成装置10を回収する最初のシーケンスを繰り返す。

回収した結晶形成装置10のバーコードを適正に認識した後に、サポートプラットフォーム164は降下し、チャンバ重積及び排出ステーション102の前方端へ搬送され、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって拾い上げられる。

ステップ640において、サポートプラットフォーム164から離れた結晶形成装置10は多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって拾い上げられ、シール材分配ステーション310のサポートプラットフォーム322の上に置かれる。次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は結晶形成装置10のカバー14を掴み、該カバーをシール材分配ステーション310においてベースプレート12から取り除き、カバー14を回転ステーション340へ搬送する。次に回転ステーション340は、液滴48を分配し易くするために、カバー14を自動的に180°回転させる。

ある上記結晶形成装置10のカバー14を取り外し、該カバーをカバー待機ステーション420へ供給する。

ステップ656において、シール材ディスペンサ324はその後、分配チャップ332を介してシール材46を分配するように制御され、一方、移動テーブル312は、サーボモータ316a、316bによって動かされて平坦な支持面314從ってサポートプラットフォーム322を動かし、これにより、分配チャップ332からのシール材46は、この第2の結晶形成装置10のベースプレート12の側壁部の円形の上締部26に付与される。

同時に、ステップ658において、沈降剤を含む特定の容積の液滴が、チャンバ液滴分配及び漏流ステーション390にあるベースプレート12の24のウェル16の各々に供給される。TECAN RSP 5052液体処理ステーション450は、液滴分配ステーション480のガラスボトル482a-482jから、ピペット462を介して、ベースプレート12の24のウェルの各々の中には、特定の容積の液滴群を自動的に分配する。液滴分配ステーション480から6方向弁484、486を介して液滴を分配する各操作の間に、ピペット462を洗浄し、添加される液滴成分の相互汚染が全く生じないようにする。分配操作が完了すると、ベースプレート12は、シェーカーセンブリ382を巡回操作させることにより、所定時間(1-999秒)にわたりて搅拌され、添加された既ての液滴成分は均一に混合される。

ステップ660において、コンピュータ258は、この第1の液滴分配サイクルが完了したことを判定する。完了していないければ、液滴分配サイクルは完了するまで継続され、完了した時点において、コンピュータ258は、添加される液滴を有するウェル16に対応する回転ステーション340に位置するカバー14の各々の円形のピード44の中に高分子溶液を含む液滴48を付与するように、液滴分配ステーション490に命令を出す。これは、ステップ662において生ずる。

ステップ664において、コンピュータ258は、この第2の液滴分配サイクルが完了したか否かを判定する。完了していないければ、液滴分配サイクルは完了する間で継続され、完了した時点において、コンピュータ258は、ステップ6

ステップ642において、コンピュータ258は移動テーブル312を自動的に作動させ、ベースプレート12をシール材ディスペンサ324の分配チャップ332の下に置く。シール材ディスペンサ324はその後、分配チャップ332を介してシール材46を分配するように制御され、一方、移動テーブル312は、サーボモータ316a、316bによって動かされて平坦な支持面314從ってサポートプラットフォーム322を移動させ、これにより、分配チャップ332からのシール材46は、対応するベースプレート12の各々の側壁部の円形の上締部26に付与される。

シール材46がサポートプラットフォーム322の上に位置するベースプレート12の円形の上締部26に分配された後に、サポートプラットフォームのベースプレート12は多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって拾い上げられ、チャンバ液滴分配及び漏流ステーション390へ送られる。これはステップ644において生ずる。

ステップ646においては、自動化された結晶化装置100の効率を増大させるために、チャンバ重積及び排出ステーション102が、カセット入力タワー116から次の結晶形成装置10を回収する。

ステップ648において、コンピュータ258は、カセット入力タワー116から回収した次の結晶形成装置10が有効なバーコードを有しているか否かを判定する。有効なバーコードを有していない場合には、ステップ650において、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270がその無効な結晶形成装置10をサポートプラットフォーム164から拾い上げ、該結晶形成装置を上述の荷台ビン(図示せず)の中へ落とす。これと同時に、コンピュータ258は、ステップ652において、初期シーケンスのフラグセットを設定する。

バーコードが有効であり、有効な結晶形成装置10がまだトローリーセンブリ162の上にある場合には、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、チャンバ重積及び排出ステーション102によって与えられた上記次の結晶形成装置10を回収し、ステップ654において、該結晶形成装置をシール材分配ステーション310のサポートプラットフォーム322の上に供給する。その後、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、シール材分配ステーション310に

86において、回転ステーション340を制御してカバー14を自動的に180°回転させ、その元の状態に戻す。カバーに付与された液滴48は、同じ位置に留まり、カバー14の下側から落下する。

次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270はチャンバ液滴分配及び漏流ステーション390にあるベースプレートを組み立てステーション510へ動かす。その後、回転ステーション340からのカバー14が多間節型ロボットアーム・アセンブリ270によって動かされ、組み立てステーション510にあるベースプレート12の頂部に置かれる。次に、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は、カバー14の上面を強く押し、シール材46がベースプレート12の個々のウェルをカバー14に対して確実にシールするようとする。

ステップ658において、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270は次に、組み立てステーション510にある組み立てられた結晶形成装置10をトローリーアセンブリ162のサポートプラットフォーム164へ動かす。ステップ670において、トローリーセンブリは、組み立てられた結晶形成装置10をカセット入力タワー116を経てカセット出力タワー160の下方の位置へ動かす。サポートプラットフォーム164は次に上昇する。この時点において、レバーアクチュエータ240、242は、サポートプラットフォーム164の通過を許容するように、駆動レバー140、150を遮断させるように制御される。次に、適正な時間に駆動レバー140、150が解放され、処理された結晶形成装置10を支持する。

ステップ672において、コンピュータ258は、カセット空フラグが設定されているか否かを判定する。このカセット空フラグは、カセット入力タワー116の中に結晶形成装置10がもうないことを示す。カセット空フラグが設定されていないければ、カセット入力タワー116から別の結晶形成装置10が回収され、上述のステップを繰り返す。すなわち、操作はステップ674へ行き、ステップ674は、ステップ676のリピート・シーケンスへジャンプする。カセット空フラグが設定されている場合には、多間節型ロボットアーム・アセンブリ270はステップ678において休止位置へ移動し、操作はステップ680で停止する。

準備が整った結晶形成装置10は次に、カセット出力タワー160から手動操

作で取り出され、例えば4°C乃至22°Cの適正な温度雰囲気の中に置かれて平衡作用を行い、時間経過と共に所定の後に設定する時間(1週間、1ヶ月、3ヶ月、及び6ヶ月)毎に順次鏡観察される。

自動化された結晶化装置100は、長時間(24~48時間)の連続運転の後に検査される。ニワトリ・リゾチームを結晶化させるための上述の公知の手順を用いて、リゾチームを結晶化させることに成功した。これらの結晶のサイズ及び品質は、並行して行った手動操作で準備したハンギングドロップの実験から得た結晶に匹敵し得るものであった。

添付の図面を参照して本発明の特に好みしい実施例を説明したが、本発明はこれら厳密な実施例に限定されるものではなく、添付の請求の範囲によって規定される本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、当業者が種々の変形及び変更を行うことができることは理解されよう。

FIG.1

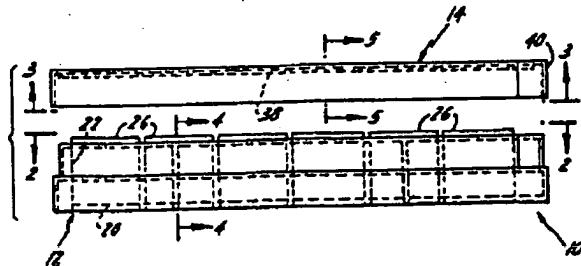


FIG.2

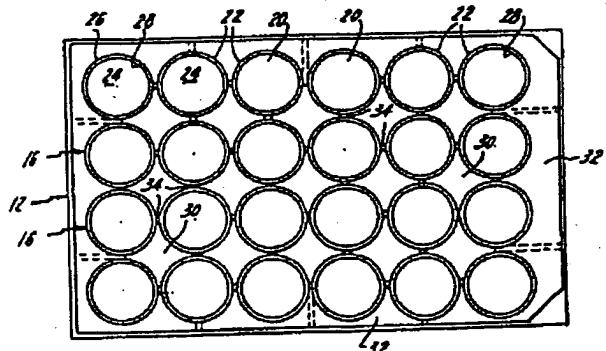


FIG.3

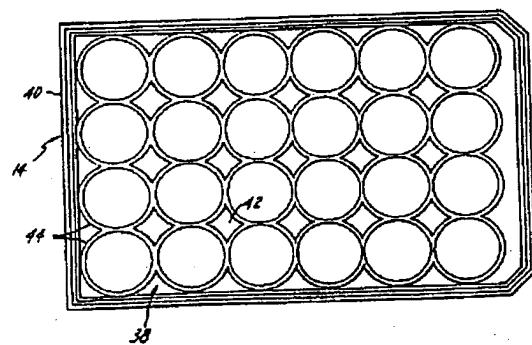


FIG.6

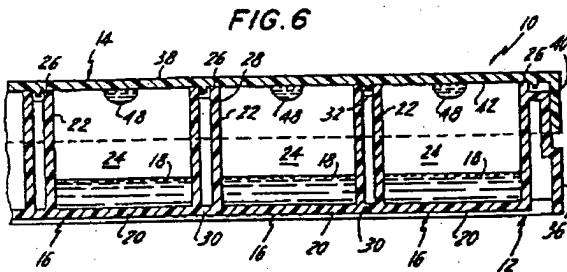


FIG.7

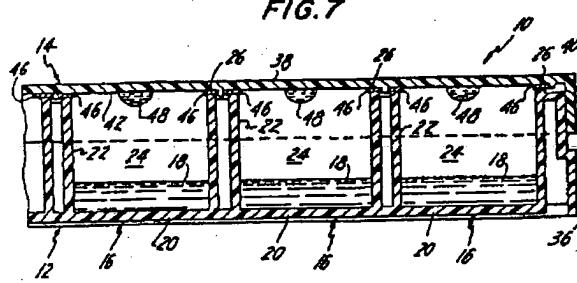
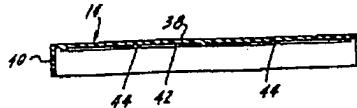


FIG.5



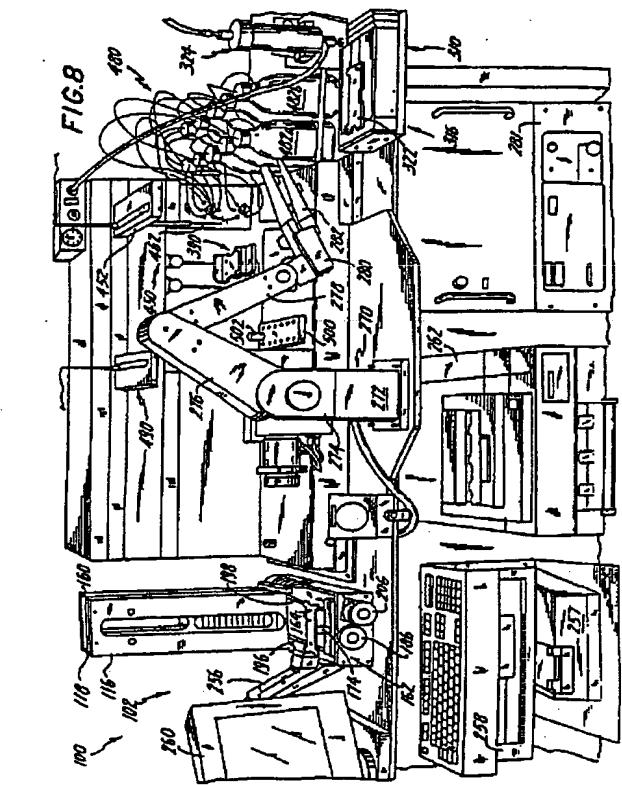


FIG. 9

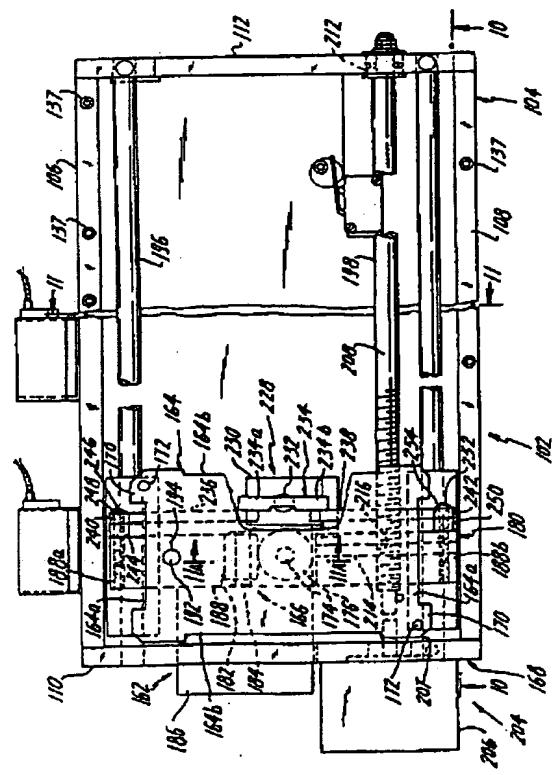
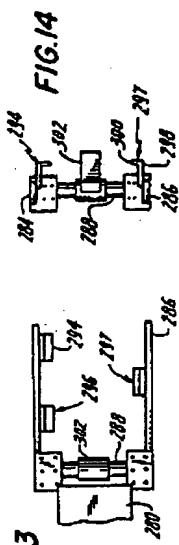
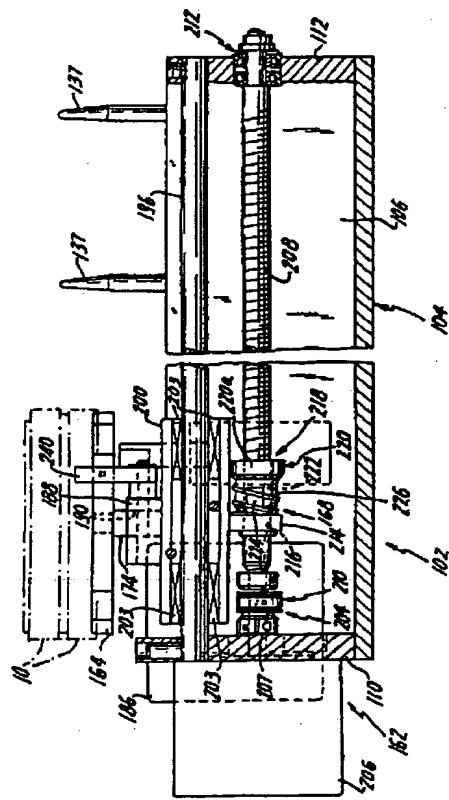


FIG. 13



F/G.10



280 284 288 FIG. 15

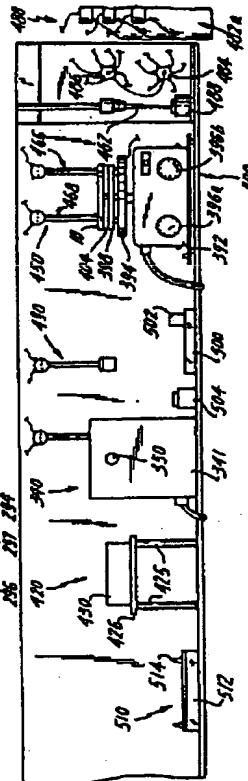


FIG. 8A

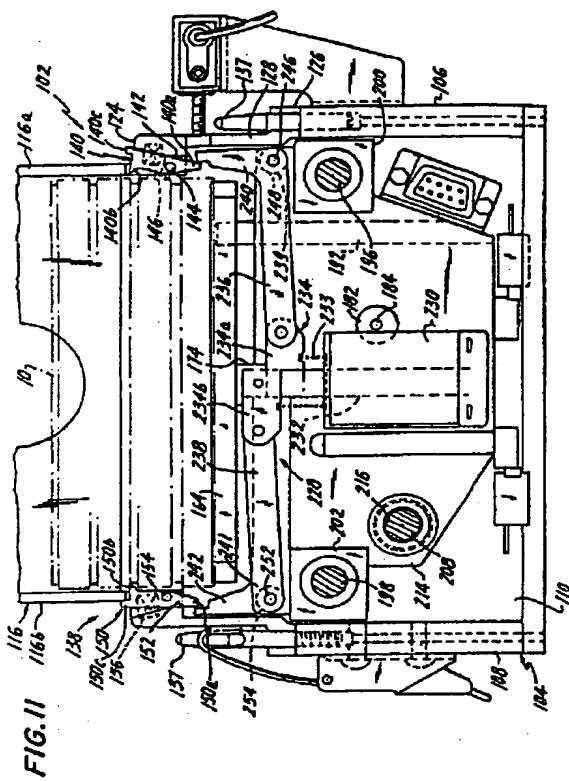


FIG. II

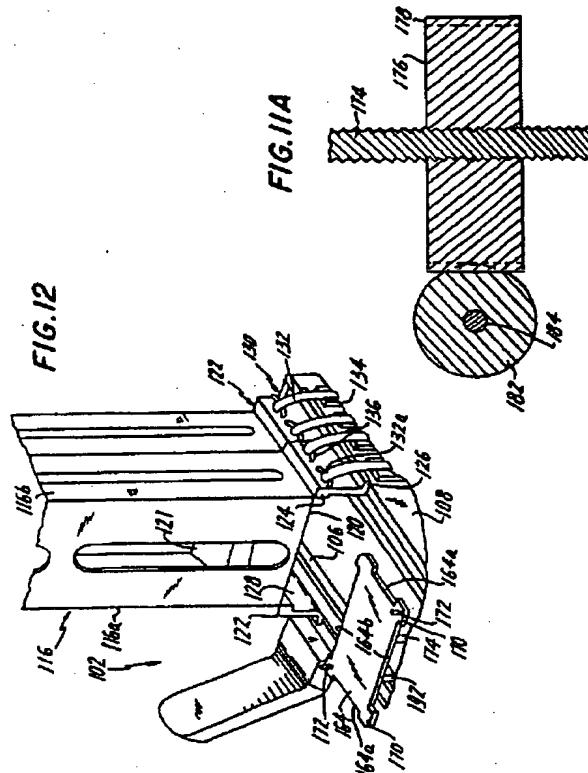


FIG. 1/A

E/6/12

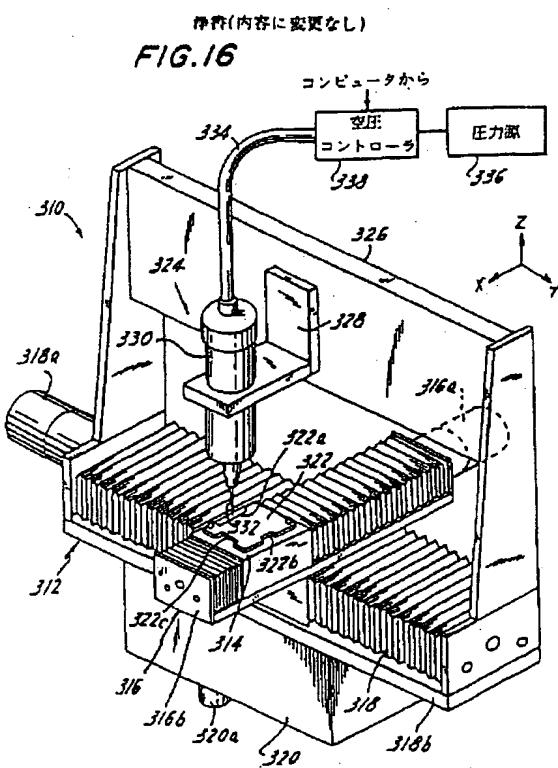


FIG. 16

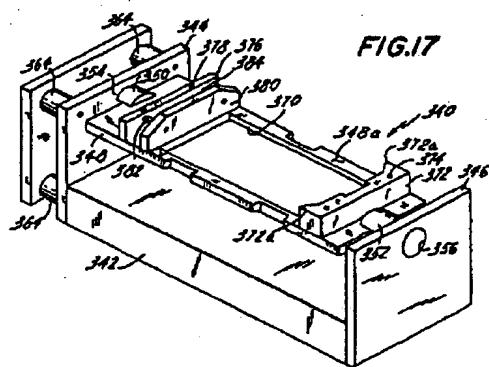


FIG.17

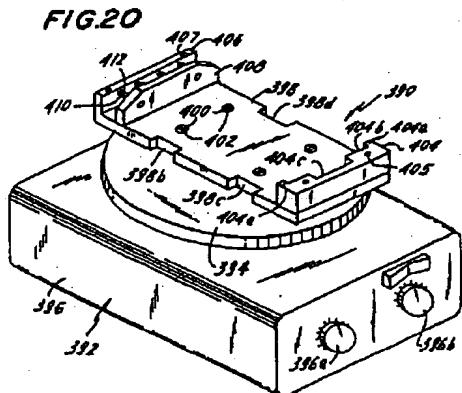


FIG.20

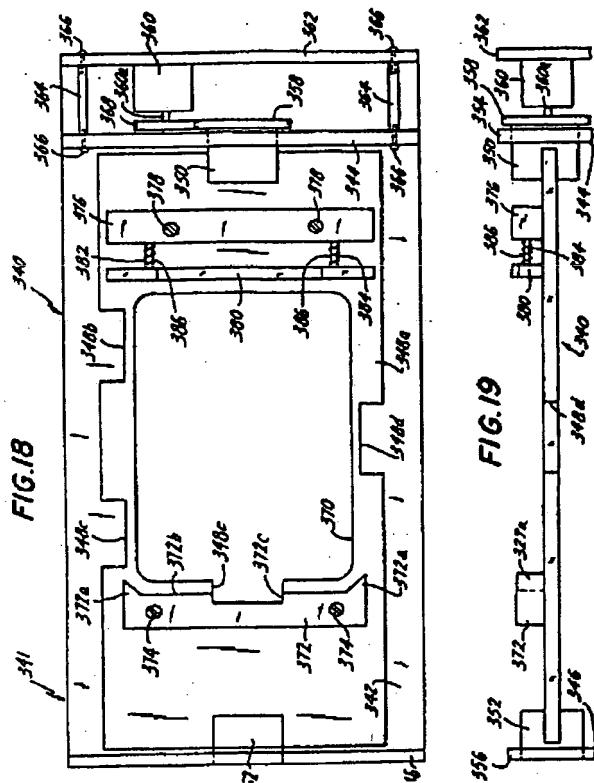


FIG. 29

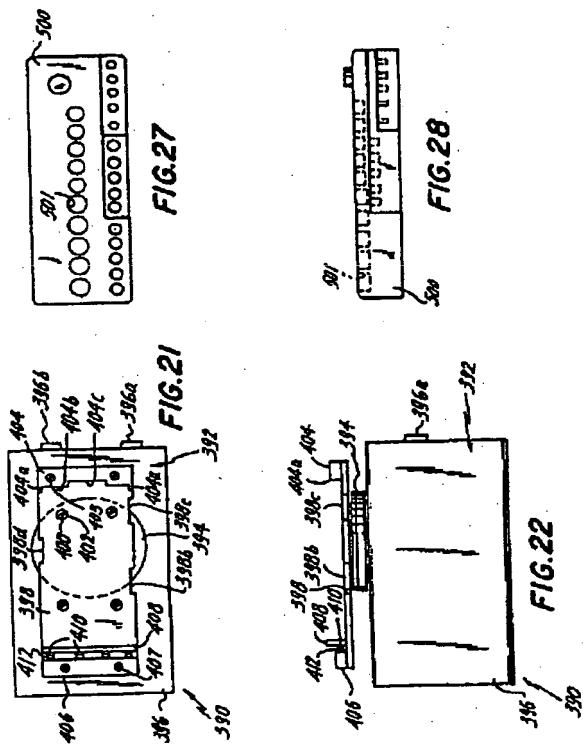
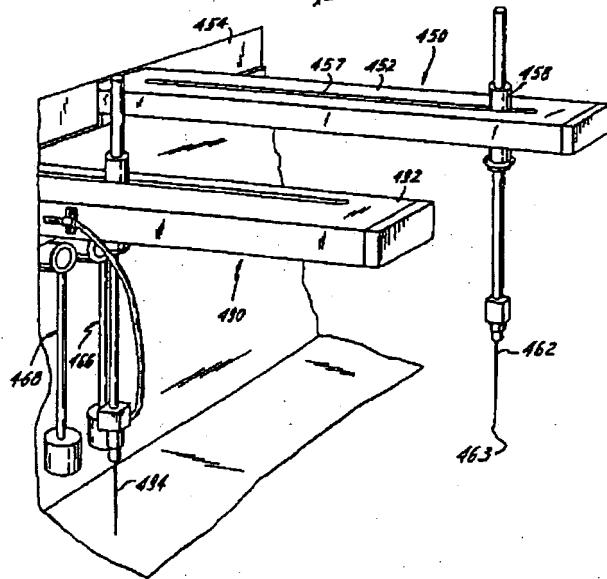


FIG.25



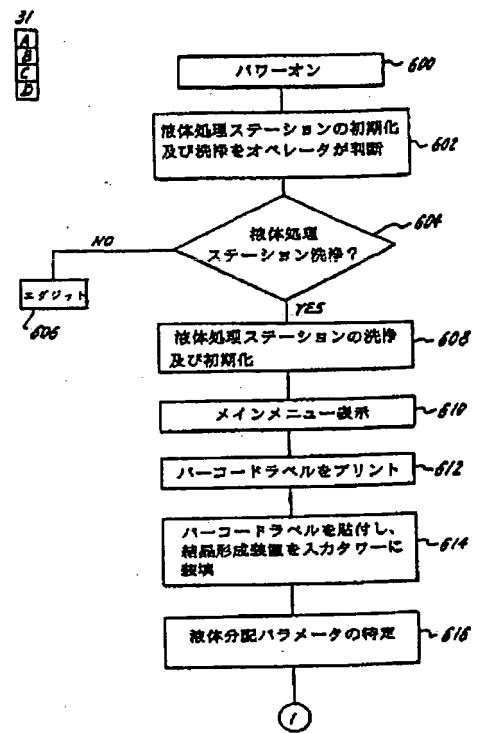
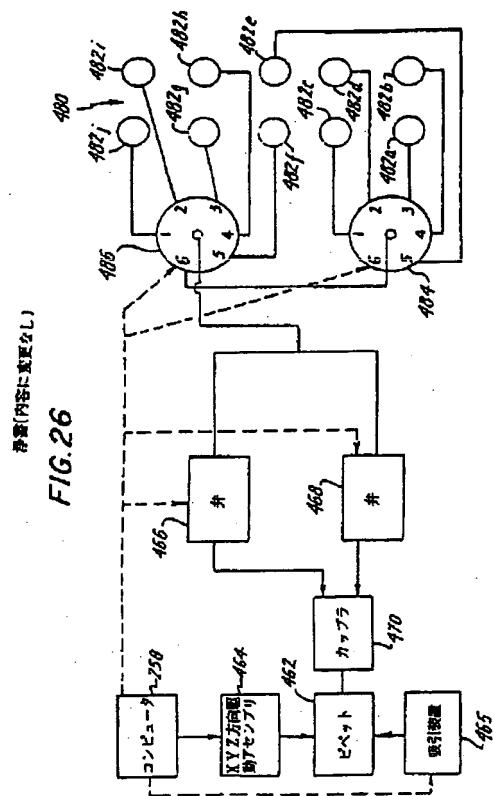


FIG. 31A

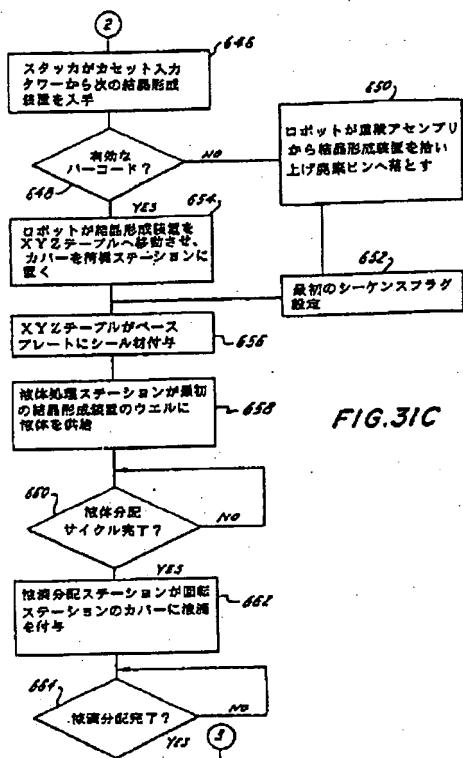
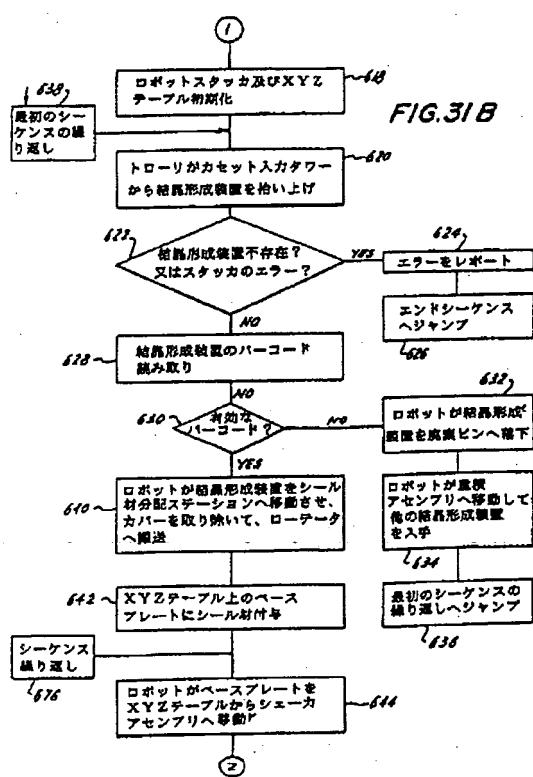


FIG. 31C

平成 6年 4月11日

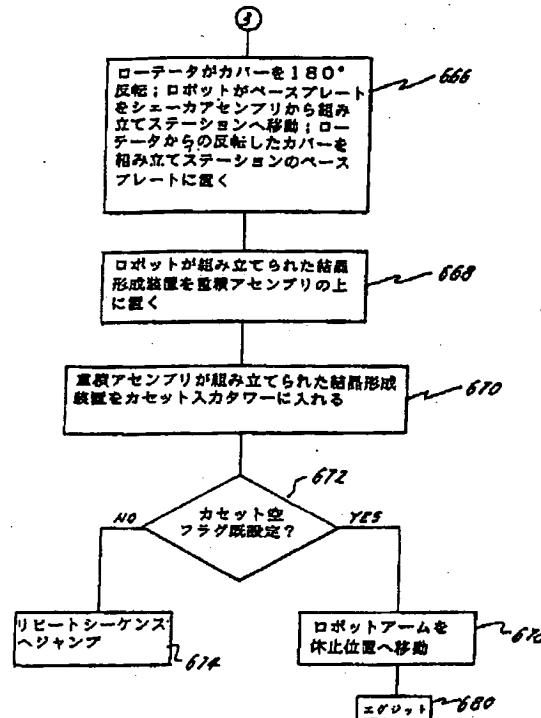


FIG.31D

ステップ672において、コンピュータ258は、カセット空フラグが設定されているか否かを判定する。このカセット空フラグは、カセット入力タワー116の中に結晶形成装置10がもうないことを示す。カセット空フラグが設定されていなければ、カセット入力タワー116から別の結晶形成装置10が回収され、上述のステップを繰り返す。すなわち、操作はステップ674へ行き、ステップ674は、ステップ676のリピート・シーケンスヘジャンプする。カセット空フラグが設定されている場合には、多段階型ロボットアーム・アセンブリ270はステップ678において休止位置へ移動し、操作はステップ680で停止する。

準備が整った結晶形成装置10は次に、カセット出力タワー160から手動操作で取り出され、例えば4°C乃至22°Cの適正温度雰囲気の中に置かれて平衡作用を行い、時間経過と共に所定の後に設定する時間(1週間、1ヶ月、3ヶ月、及び6ヶ月)毎に顯微鏡観察される。

自動化された結晶化装置100は、長時間(24~48時間)の連続運転の後に検査される。ニワトリ・リゾチームを結晶化させることに成功した。これらの結晶のサイズ及び品質は、並行して行った手動操作で準備したハンギングドロップの実験から得た結晶に比肩し得るものであった。

特許庁長官 麻生謙

## 1. 特許出願の表示

PCT/US92/08296

## 2. 発明の名称

結晶形成装置及び自動化された結晶化装置

## 3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033,  
ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード 2000  
名称 シェリング・コーポレーション

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206室  
電話 3270-6641~6646  
氏名 (2770) 弁理士 楠 桂

## 5. 補正書の提出日

平成 5年 7月29日



## 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

## 請求の範囲

## 1. 結晶形成装置(10)であって、

複数のウエル(16)を有するベースプレート(12)であって、各々のウエル(16)はその中にリザーバ溶液(18)を収容するようになされ、各々のウエル(16)は、底部(20)、並びに、該底部(20)に接続された周方向の側壁部(22)を有していてその中にチャンバ(24)を形成し、前記側壁部(22)は、前記ウエル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有しているベースプレートを備え、

更に、前記リザーバ溶液が供給される前記ウエルに対応する位置に高分子溶液を含む複数の液滴を保持すると共に、前記ウエル(16)の端を覆う取り外し可能な單一のカバー手段(14)を備え、該取り外し可能な單一のカバー手段(14)は、前記ウエル(16)の前記上方の周縁部(28)に直接着座して前記ウエル(16)をシールし、従って、前記チャンバ(24)をシールする下面(42)を有することを特徴とする結晶形成装置。

2. 前項1の結晶形成装置において、前記上方の周縁部(26)と前記取り外し可能な單一のカバー手段(14)との間に設けられ、前記取り外し可能な單一のカバー手段(14)の下面(42)を前記各々のウエル(16)にシールし、これにより、複数のシールされたチャンバ(24)を形成するシール手段(46)を更に備えることを特徴とする結晶形成装置。

## 3. 高分子の結晶を形成するための方法であって、

ベースプレート(12)に形成された複数のウエル(16)の中にリザーバ溶液(18)を分配する工程であって、各々のウエル(16)は、底部(20)、並びに、該底部(20)に接続される周方向の側壁部(22)を有していてその中にチャンバ(24)を形成し、前記各々の側壁部(22)は、前記ウエル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有し、前記上部開口を介して前記リザーバ溶液(18)が分配される、リザーバ溶液を分配する工程を備え、

前記リザーバ溶液(18)が供給される前記ウエル(16)に相当する單一の

カバー(14)の複数の位置に、高分子溶液を含む複数の液滴(48)を形成する工程と、

前記液滴(48)が、前記单一のカバー(14)の前記位置と異な同一の位置に前記液滴が留まるように前記单一のカバー(14)を反転させる工程と、

前記反転された单一のカバー(14)を前記上方の周縁部(26)の上に置いて前記チャンバ(24)をシールし、前記各々の液滴(48)をそれぞれのウェル(16)のリザーバ液(18)の上方で垂下した状態にして吊り下げる工程とを備えることを特徴とする方法。

4. 前項3の方法において、前記取り外し可能な单一のカバー手段(14)の下面(42)を前記各々のウェル(16)にシールし、これにより、シールされた複数のチャンバ(24)を形成する工程を更に備えることを特徴とする方法。

#### 5. 自動化された結晶化装置(100)であって、

結晶形成装置(10)のベースプレート(12)に形成された複数のウェル(16)の中にリザーバ液(18)を分配するための液体分配手段(チャンバ液体分配及び漏流ステーション390、450)であって、前記各々のウェル(16)は、該ウェル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有する隔壁部(22)によって形成され、前記上部開口を介して前記リザーバ液(18)が分配されるようになされた液体分配手段を備え、

单一のカバー(14)の下面(42)の複数の位置に高分子溶液を含む複数の液滴(48)を付与するための液滴分配手段(490)であって、前記複数の位置は、前記リザーバ液(18)が供給される前記ウェル(16)に対応するようになれた液滴分配手段と、

前記单一のカバー(14)を対応するベースプレート(12)の前記上方の周縁部(26)の上に直接置き、これにより、前記单一のカバー(14)により前記複数のウェル(16)をシールし、前記液滴(48)を対応するリザーバ液(18)の上方で垂下した状態で吊り下げるようする定置手段(270)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

6. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記液体分配手段(チャンバ液体分配及び漏流ステーション390、450)が、

手段(340)へ及び該反転手段から搬送することを特徴とする自動化された結晶化装置。

#### 10. 前項5の自動化された結晶化装置(100)において、

複数の前記結晶形成装置(10)を積み重ねるためのチャンバ重積手段(102)を更に備え、

前記定置手段(270)が、前記結晶形成装置(10)を組み、前記チャンバ重積手段(102)と前記液体分配手段(390、450)との間で前記結晶形成装置を搬送すると共に、前記各々の結晶形成装置(10)の单一のカバー(14)を前記ベースプレート(12)から分解したり該ベースプレートと組み立てたりする多関節型ロボットアーム手段(270)を備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

11. 前項10の自動化された結晶化装置において、前記チャンバ重積手段(102)が、

(a) 处理すべき前記結晶形成装置(10)のスタックを保持するための入力タワー手段(116)と、

(b) 处理された結晶形成装置(10)のスタックを保持するための出力タワー手段(160)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

12. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記多関節型ロボットアーム手段(270)が、

(a) 第1及び第2のグリップアーム(284、286)を具備し、前記ベースプレート(12)及び前記单一のカバー(14)を掴むためのグリップ手段(282)と、

(b) 前記グリップアーム(284、286)を互いに接近させたり離したりするためのグリップ調節手段を具備し、前記グリップアームを所置された関係に保持するためのリスト手段(280、288)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

13. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記液滴分配手段が、

(a) 成滴(48)を前記单一のカバー(14)に供給するためのピペット手段(494)と、

(b) 前記ベースプレート(12)を支持するためのサポートプラットフォーム手段(390)と、

(c) 前記ベースプレート(12)の各々のウェルにリザーバ液(18)を供給するためのピペット手段(482)と、

(d) 前記ピペット手段(482)と前記サポートプラットフォーム手段(390)との間に相対的な運動を生じさせ、これにより、前記ピペット手段(482)が、前記ウェル(16)のいずれの上方にも選択的に位置することができるようする駆動手段(482)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

7. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記液滴分配手段(490)は、前記下面(42)が上方を向いている時に、高分子溶液を含む複数の液滴(48)を单一のカバー(14)の前記下面(42)に付与し、

前記液滴(48)が前記单一のカバー(14)に付与された後に、前記单一のカバーを反転させ、これにより、前記单一のカバー(14)の前記下面(42)が下方を向くようにさせる反転手段(340)を更に備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

8. 前項7の自動化された結晶化装置において、前記反転手段(340)が、

(a) 前記カバー(14)を前記液滴分配手段(490)の下方に支持するためのサポートプラットフォーム手段(348)と、

(b) 前記カバー(14)の下面(42)がその上に液滴(48)を受けるよう上方を向く位置と液滴(48)が付与された後に前記カバー(14)の下面(42)が下方を向く位置との間で前記サポートプラットフォーム手段(348)を回転可能に支持するための回転支持手段(341)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

9. 前項5乃至8のいずれかの自動化された結晶化装置において、前記定置手段(270)は多関節型ロボットアーム手段(270)を備え、該多関節型ロボットアーム手段は、前記ベースプレート(12)を組んで該ベースプレートを前記液体分配手段(チャンバ液体分配及び漏流ステーション390、450)へ及び該液体分配手段から搬送すると共に、前記カバーを掴んで該カバーを前記反転

(b) 前記ピペット手段(494)と前記单一のカバー(14)との間に相対的な運動を与え、これにより、前記ピペット手段(494)が、前記单一のカバー(14)の上方を向いた下面(42)の上方の種々の箇所に選択的に位置することができるようする駆動手段(492)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

14. 前項5の自動化された結晶化装置において、前記チャンバ重積手段(102)から前記結晶形成装置(10)を回収すると共に、前記結晶形成装置(10)の処理が完了した後に、該結晶形成装置を前記チャンバ重積手段(102)へ戻すためのトローリ手段(162)を更に備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

## 手続補正書

平成6年5月2日

特許庁長官 麻生 波殿

## 6. 補正の内容

(1) 発明の名称の欄を「結晶形成装置、結晶形成方法及び結晶化装置」と補正する。  
 (2) 請求の範囲を別紙の通り補正する。

(以下)

## 1. 事件の表示

PCT/US92/08296

## 2. 発明の名称

結晶形成装置、結晶形成方法及び結晶化装置

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名称 シェリング・コーポレーション

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号  
電話(3270)-6641~6

氏名 (2770) 井理士 潤 晃 勝

## 5. 補正の対象

明細書  
請求の範囲

(別紙)

## 補正後の請求の範囲

## 1. 結晶形成装置(10)であって、

複数のウェル(16)を有するベースプレート(12)であって、各々のウェル(16)はその中にリザーバ溶液(18)を収容するようになされ、各々のウェル(16)は、底部(20)、並びに、該底部(20)に接続された周方向の隔壁部(22)を有していてその中にチャンバ(24)を形成し、前記隔壁部(22)は、前記ウェル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有しているベースプレートを備え、

更に、前記リザーバ溶液が供給される前記ウェルに対応する位置に高分子溶液を含む複数の液槽を保持すると共に、前記ウェル(16)の端部を覆う取り外し可能な单一のカバー手段(14)を備え、該取り外し可能な单一のカバー手段(14)は、前記ウェル(16)の前記上方の周縁部(26)に直接着脱して前記ウェル(16)をシールし、従って、前記チャンバ(24)をシールする下面(42)を有することを特徴とする結晶形成装置。

## 2. 高分子の結晶を形成するための方法であって、

ベースプレート(12)に形成された複数のウェル(16)の中にリザーバ溶液(18)を分配する工程であって、各々のウェル(16)は、底部(20)、並びに、該底部(20)に接続された周方向の隔壁部(22)を有していてその中にチャンバ(24)を形成し、前記各々の隔壁部(22)は、前記ウェル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有し、前記上部開口を介して前記リザーバ溶液(18)が分配される、リザーバ溶液を分配する工程を備え、

前記リザーバ溶液(18)が供給される前記ウェル(16)に相当する单一のカバー(14)の複数の位置に、高分子溶液を含む複数の液槽(48)を形成する工程と、

前記液槽(48)が、前記单一のカバー(14)の前記位置と概ね同一の位置に留まるように前記单一のカバー(14)を反転させる工程と、

前記反転された单一のカバー(14)を前記上方の周縁部(26)の上に置く

て前記チャンバ(24)をシールし、前記各々の液槽(48)をそれぞれのウェル(16)のリザーバ溶液(18)の上方で坐下した状態にして吊り下げる工程とを備えることを特徴とする方法。

## 3. 自動化された結晶化装置(100)であって、

結晶形成装置(10)のベースプレート(12)に形成された複数のウェル(16)の中にリザーバ溶液(18)を分配するための液体分配手段(チャンバ液体分配及び高流ステーション390、450)であって、前記各々のウェル(16)は、該ウェル(16)の上部開口(28)を形成する上方の周縁部(26)を有する隔壁部(22)によって形成され、前記上部開口を介して前記リザーバ溶液(18)が分配されるようになされた液体分配手段を備え、

单一のカバー(14)の下面(42)の複数の位置に高分子溶液を含む複数の液槽(48)を付与するための液体分配手段(490)であって、前記複数の位置は、前記リザーバ溶液(18)が供給される前記ウェル(16)に対応するようになれた液体分配手段と、

前記单一のカバー(14)を対応するベースプレート(12)の前記上方の周縁部(26)の上に直接置き、これにより、前記单一のカバー(14)により前記複数のウェル(16)をシールし、前記液槽(48)を対応するリザーバ溶液(18)の上方で坐下した状態で吊り下げるようになる定位手段(270)とを備えることを特徴とする自動化された結晶化装置。

### 手 捉 捕 正 書 (方 式)

平成 8年 9月29日

# 特許庁長官 高島 章政

1. 事件の表示  
PCT/US92/08296  
平成5年特許願第507012号

## 2. 発明の名称

## 結晶形成装置、結晶形成方法及び結晶化装置

3. 指定する者  
事件との関係 特許出願人  
住所  
名称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人  
住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電話 3270-6641~6646  
氏名 (2770) 弁理士 関 浩哉 三浦

5. 補正命令の日付 平成 6年 9月27日 (発送日)

## 6. 捕正の対象

## 7. 指定の内容 別紙の通り



I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER. Of which classification symbols from Int'l. Cl. 8 International Classification Office and National Classification and IPC Int.Cl. 5 C 10B7/00; C50B29/58		
II. FIRM'S BRANCHES		
European Patent Office Board		
Classification System		
Int.Cl. 5	C10B	
Inventor(s) designated add'l Nat'l Inventor & Domestication as in Exhibit One and Domestication is Designated as PCT Priority Date?		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category *	Character of Document, "Art" or Reference, cited, application, or, of the relevant passage(s)	Entered in Class No. *
P, X	US-A-5 096 676 (MCPHERSON) 17 March 1992 see claim 1; figures 1-2 ----- US-A-5 130 109 (CARTER ET AL) 14 July 1992 see column 4, line 68 - column 6, line 20; claim 1; figures 1-2 -----	1
P, E	US-A-4 896 646 (CARTER ET AL) 12 December 1989 see column 4, line 21 - line 35; figures 3-4 -----	1, 3
A		
<p>* Special category of prior documents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>"A" documents which are not prior art to the invention but which may be relied upon for other reasons;</li> <li>"E" early documents published as or before the international filing date but which are not prior art to the invention because they do not relate to the claimed invention;</li> <li>"P" documents which are prior art to the international filing date but which are not relied upon for patentability;</li> <li>"X" documents which are prior art to the international filing date and which are relied upon for patentability;</li> <li>"Y" documents which are prior art to the international filing date but which are not relied upon for patentability;</li> <li>"Z" documents which are prior art to the international filing date but which are not relied upon for patentability.</li> </ul>		
<p>** later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which are relied upon for patentability or which undergoes the inventive process;</p> <p>*** documents of co-pending applications which are not intended to be relied upon for patentability;</p> <p>**** documents of co-pending applications which are intended to be relied upon for patentability;</p> <p>***** documents of co-pending applications which are intended to be relied upon for patentability even though they are not filed before the international filing date or priority date;</p> <p>***** documents of co-pending applications which are filed before the international filing date or priority date;</p> <p>***** domestic member of the inventors family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Above Completion of the International Search: 19 February 1993		Date of Filing of the International Search Report: 10.03.93
Designating Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE		Signature of Designating Officer: COOK S.D.

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International Application No.	PCT/US 92/08296
		(CONTINUED FROM TWO MONTHS AGO)	
Category	Country of Origin, with References, Name, Corporation, or Organization, if Not a Patent Document	Information in Chinese	
A	JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH. vol. 80, no. 1-3, 11 July 1988, AMSTERDAM NL pages 325 - 339 VARD ET AL 'AUTOMATIC PREPARATION OF PROTEIN CRYSTALS USING LABORATORY ROBOTICS AND AUTOMATED VISUAL INSPECTION' cited in the application see the whole document	1-18	
A	JOURNAL OF CRYSTAL GROWTH. vol. 110, no. 1/2, 1 March 1991, AMSTERDAM NL pages 154 - 163 KUBIN ET AL 'CRIMINAL INTERVENTION ROBOTIC PROTEIN CRYSTALLIZATION' ---		
A	J. APPLIED CRYSTALLOGRAPHY vol. 23, 1990, COPENHAGEN, DENMARK pages 297 - 302 CHAYEN 'AN AUTOMATED SYSTEM FOR MICRO-BATCH PROTEIN CRYSTALLIZATION AND SCREENING' ---		

This cannot limit the potential liability members related to the patented documents cited in the above-mentioned International search report. The members are or are considered to be the Current Patent Office EPO EPO 1993. No rights are granted by these applications which are hereby given for the purposes of information. 13/02/93

Patent document class to search before	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
US-A-8068676	17-03-82	None	
US-A-5130105	14-07-82	None	
US-A-4886646	12-12-89	None	

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI  
, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG)  
, AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU,  
JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, P  
L, RO, RU, SD, US

(72)発明者 マエシュワリ, ラジッシュ・ケイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07041,  
ミルバーン, リッジウッド・ロード 690

(72)発明者 パール, エイブ・ジェイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07044,  
ヴェローナ, モーニングサイド・ロード  
155

(72)発明者 レイチャート, ポール  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07045,  
モンヴィル, シャンブレイ・ロード 11

(72)発明者 ソーン, ヘンリー・アール  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07013,  
クリフトン, ハドンフィールド・ロード  
205

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**